

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. O. KÖLBL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

STELLENWERT DER INTRAOPERATIVEN CLIPMARKIERUNG
BEI DER BRUSTERHALTENDEN RESEKTION DES MAMMAKARZINOMS
FÜR DIE ADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Hannah Badura

2021

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. O. KÖLBL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

STELLENWERT DER INTRAOPERATIVEN CLIPMARKIERUNG
BEI DER BRUSTERHALTENDEN RESEKTION DES MAMMAKARZINOMS
FÜR DIE ADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Hannah Badura

2021

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. O. Kölbl
2. Berichterstatter:	PD Dr. Stephan Seitz
Tag der mündlichen Prüfung:	08.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1	Vorüberlegung und Fragestellung	5
1.2	Epidemiologie.....	6
1.3	Ätiologie	6
1.4	Symptome und Früherkennungsprogramm.....	7
1.5	Diagnosestellung und Staging.....	8
1.6	Stadieneinteilung des Mammakarzinoms.....	9
1.7	Therapie des lokal begrenzten und fortgeschrittenen Mammakarzinoms ..	13
1.7.1	Operative Therapie	14
1.7.2	Medikamentöse Therapie	15
1.7.3	Strahlentherapie	17
1.7.3.1	Indikation.....	17
1.7.3.2	Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik	17
1.7.3.3	Anatomische Zielgebiete der Strahlentherapie beim lokal begrenzten Mammakarzinom.....	22
1.7.3.4	Therapieverträglichkeit und Nebenwirkungen	26
2.	Material und Methoden.....	28
2.1	Studienbeschreibung und Einschlusskriterien.....	28
2.2	Patientenkollektiv	28
2.2.1	Soziodemographische Daten.....	28
2.2.2	Tumorlokalisation und Tumorstadium.....	29
2.2.3	Radioonkologen.....	30
2.2.4	Fraktionierungskonzepte	30
2.2.5	Bestrahlungstechnik	32
2.2.6	Akuttoxizität bei Abschluss der Strahlentherapie	33
2.3	Datenerhebung	33
3.	Ergebnisse	34

3.1	Volumina	34
3.2	Isodosen.....	37
3.3	Volumina aufgeteilt nach Bestrahlungstechnik	40
3.4	Volumina aufgeteilt nach konturierenden Radioonkologen	42
4.	Diskussion	44
4.1	Diskussion der Volumina	44
4.2	Diskussion der Bestrahlungstechnik in Zusammenhang mit den Volumina	46
5.	Zusammenfassung	49
6.	Anhang	50
6.1	Tabellenverzeichnis.....	50
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	51
6.3	Abkürzungsverzeichnis	52
7.	Literaturverzeichnis	54

1. Einleitung

1.1 Vorüberlegung und Fragestellung

Beim Mammakarzinom hat die adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Tumorresektion (BET) einen hohen Stellenwert und wird nach S3-Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) empfohlen (1), Ziel ist die Senkung der Lokalrezidivrate (2–6).

Zur Radiatio der Restbrust, also der nach BET verbliebenen Mamma, gibt es unterschiedliche Bestrahlungskonzepte (7,8). Entscheidungsgrundlage hierbei ist die S3-Leitlinie der DKG, welche Risikofaktoren für ein Rezidiv berücksichtigt. So kann die Mamma alleine bestrahlt werden oder eine Dosisaufsättigung, genannt Boost, auf das ehemalige Tumorbett erfolgen. Das höchste Lokalrezidivrisiko besteht im ehemaligen Tumorbett (1,9–11). Der Boost kann simultan integriert (simultan integrierter Boost = SIB) oder sequentiell appliziert werden (12). Zur Delineation des Boostvolumens zur adjuvanten Strahlentherapie ist die möglichst exakte Kenntnis der Tumorbettlokalisation Voraussetzung, insbesondere bei Anwendung rekonstruktiver Operations-Verfahren. Die S3-Leitlinie der DKG empfiehlt hierzu die intraoperative Clipmarkierung nach Tumorresektion (1,10,13). Eine Empfehlung zur Anzahl und Einbringung der Clips sowie eine Vorgabe zur Nutzung der Clips bei der Delineation des Boostvolumens sind nicht enthalten (1). Stand heute ist, dass nicht in jeder operativen Gynäkologie in Deutschland Clips implantiert werden und dass die Anzahl der Clips meist zwischen eins bis sechs schwankt. Am Brustzentrum Amberg wurde ab 2015 die intraoperative Clipmarkierung von der Gynäkologie eingeführt und wird seither konsequent zur Delineation des Boostvolumens genutzt.

Fragestellung

Entsteht durch die Einführung der Clipmarkierung im Rahmen der brusterhaltenden Tumorresektion beim Mammakarzinom eine Änderung der von denselben Strahlentherapeuten konturierten Boostvolumina am selben Brustzentrum?

1.2 Epidemiologie

Weltweit ist Brustkrebs die häufigste Tumorerkrankung der Frau und machte 2018 24,2 % der neu diagnostizierten Tumorerkrankungen bei Frauen aus (14). Es bestehen deutliche interregionale Schwankungen bezüglich der Inzidenz. Diese liegt in westlich geprägten Staaten höher als beispielsweise im asiatischen Raum. Im Laufe der letzten Jahrzehnte zeigte sich ein Anstieg der Brustkrebsinzidenz in einigen Ländern, z.B. in Japan und Thailand. Dies spricht neben einer genetischen Komponente für den Einfluss von Umweltfaktoren und Lebensstil bei der Brustkrebsentstehung (15).

In Deutschland ist das Mammakarzinom mit ca. 30 % die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Im Jahr 2016 lag die Inzidenz bei 68.950. Zusätzlich traten ca. 7000 in situ Carcinome der Mamma (DCIS) auf, hierbei handelt es sich um Krebsvorstufen, welche innerhalb der Brustdrüsengänge wachsen und kein invasives Wachstum zeigen. 18.570 Frauen verstarben im Jahr 2016 an Brustkrebs. Im gleichen Zeitraum wurden 233.570 Krebserkrankungen bei Frauen festgestellt. Etwa 1 % der Brustkrebserkrankungen treten bei Männern auf, 2016 lag die Inzidenz bei 710. Das Lebenszeitrisko an Brustkrebs zu erkranken liegt für Frauen bei ca. 8 %, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, knapp 30 % der betroffenen Frauen erkranken in einem Alter unter 55 Jahren. Die 5-Jahre-Überlebensrate beträgt 87 %, die 10-Jahre-Überlebensrate 82 % bei Frauen und bei Männern 77 % (5 Jahre) bzw. 72 % (10 Jahre) (16–18). Im Vergleich beträgt die 5-Jahre-Überlebensrate bei Darmkrebs beispielsweise 62 % für Männer und 63 % für Frauen, die 10-Jahre-Überlebensrate beträgt 56 % für Männer und 60 % für Frauen (19). Beim Pankreaskarzinom lag die 5-Jahre-Überlebensrate 2017 bei 9 %, die 10-Jahre-Überlebensrate bei 7 % (20).

1.3 Ätiologie

Das weibliche Geschlecht und nachfolgend ein höheres Lebensalter sind die größten Risikofaktoren für Brustkrebs. Die hormonelle Situation im Sinne einer frühen Menarche, einer späten Menopause und einer Hormonsubstitution zur Kontrazeption oder im Klimakterium gelten als risikosteigernd. Weitere Risikofaktoren sind eine vorangegangene Brustkrebserkrankung, eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (z.B. nach Strahlentherapie im Kindes- oder Jugendalter), ein Alkoholkonsum von über 20 Gramm pro Tag, Adipositas, der übermäßige Verzehr von

rotem Fleisch und Nikotinabusus. Protektiv wirken sich Schwangerschaften, Stillen und Sport ab vier Stunden pro Woche aus (17,18,21,22).

Ungefähr 5 – 10 % aller Brustkrebserkrankungen sind genetisch bedingt. Brustkrebs induzierende Mutationen können unter anderem das BRCA Gen, ein Tumorsuppressorgen betreffen. Eine Mutation von BRCA1 erhöht die Erkrankungswahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens auf 65 %, eine Mutation von BRCA2 auf 45 % (1,23). Neben BRCA-Mutationen gibt es auch andere Mutationen, die das Brustkrebsrisiko steigern können, beispielsweise eine p53 Mutation (24). Praktisch wird dieses Wissen genutzt, indem bei Vorliegen von Risikokonstellationen eine Genanalyse durchgeführt werden kann (25). Dies kann erwogen werden, wenn innerhalb einer Familie beispielsweise zwei Frauen unter 50 Jahren an einem Mammakarzinom erkranken, eine Frau unter 36 Jahren an einem Mammakarzinom erkrankt oder wenn mehr als eine Frau an einem Ovarialkarzinom erkrankt ist (1). Ein positives Testergebnis kann zu einer intensivierten Krebsvorsorge in der betroffenen Familie bis hin zu prophylaktischen Maßnahmen, z.B. einer prophylaktischen Mastektomie führen (26). Hier ist jedoch klarzustellen, dass ein solcher Eingriff ausführlich und individuell evaluiert werden muss.

1.4 Symptome und Früherkennungsprogramm

Brustkrebs kann sich lokal durch eine Sekretion aus der Mamille, eine Einziehung der Haut, eine Änderung der Brustform – insbesondere im Seitenvergleich - oder eine Ulzeration bemerkbar machen (27). Jedoch ist Brustkrebs besonders im frühen Stadium nicht immer symptomatisch, insbesondere wenn der Tumor im Verhältnis zur Brust klein und der Tumor-Haut-Abstand eher groß ist. Zum Teil erfolgt die Diagnosestellung erst bei Bestehen von Metastasen, z.B. durch Knochenmetastasen, die aufgrund der von ihnen verursachten Schmerzen auffallen.

In Deutschland wurde ab 2005 das Mammographie-Screening als Teil der Vorsorgeuntersuchungen eingeführt. Die Brustkrebsinzidenz stieg nach Einführung in den Jahren 2005 – 2009 zunächst an, ging danach wieder zurück und lag 2016 nur leicht über Ausgangsniveau vor 2005. In der im Screening erfassten Altersgruppe werden nun weniger Frauen mit fortgeschrittenem Tumor diagnostiziert (17).

Ziel der Früherkennung ist eine Verbesserung der Prognose und eine Reduktion der Mortalität (28). Das Früherkennungsprogramm ist in Deutschland rein auf Frauen ausgerichtet, da Brustkrebs beim Mann eine deutlich niedrigere Inzidenz hat. In Deutschland wird Brustkrebs häufig im Rahmen der Krebsvorsorge diagnostiziert. Die selbstdurchgeführte Tastuntersuchung sollte unter Anleitung erlernt werden, stellt jedoch keine alleinige ausreichende Vorsorge dar, ebenso wenig die alleinige Sonographie der Mammæ (1). Die Mammographie ist die einzige Untersuchung, die die Brustkrebsmortalität senkt (29). Im Alter zwischen 30 und 49 Jahren sowie ab einem Alter von 70 Jahren soll jährlich eine Tastuntersuchung beider Mammæ und beider lokoregionalen Lymphabflusswege (axillär, infra- und supraclaviculär) durch einen Gynäkologen erfolgen, eine Mammographie sollte individuell evaluiert werden, z.B. bei genetischer Vorbelastung bei jungen Patientinnen oder bei exzellentem Gesundheitszustand und langer Lebenserwartung bei älteren Patientinnen. Im Alter zwischen 50 und 69 wird alle zwei Jahre eine Mammographie im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms empfohlen (1,30).

Bei Vorliegen einer genetischen Brustkrebsbelastung, z.B. bei BRCA1- oder BRCA2-Mutation soll zunächst eine eingehende Beratung und Aufklärung der Patientin über eine intensivierte Früherkennung und deren mögliche Konsequenzen erfolgen. Bestandteil dieser intensivierten Früherkennung sind die regelmäßige körperliche Untersuchung und Mammographien ab dem 40. Lebensjahr beziehungsweise je nach Erkrankungsalter der Verwandten der Patientin. MRT der Mammæ, insbesondere bei erhöhter Parenchymdichte, detektieren zusätzlich zur Mammographie mehr Karzinome, haben jedoch auch eine höhere falsch-positiv Rate und sollten daher mit Bedacht eingesetzt werden (1,26,31,32).

1.5 Diagnosestellung und Staging

Bei klinischem Verdacht auf ein Mammarkarzinom soll bei Frauen unter 40 Jahren sofern möglich zunächst eine sonographische und histologische Abklärung mittels Stanzbiopsie erfolgen, da in dieser Alterskohorte benigne Veränderung der Mamma häufiger sind als maligne. Wenn hierdurch keine sichere Aussage zu erzielen ist, sollte eine Mammographie durchgeführt werden, individuell kann eine MRT der Mamma evaluiert werden. Bei Frauen ab 40 Jahren sollte eine Mammographie erfolgen, sofern

dies nicht im Rahmen der Krebsvorsorge bereits geschehen ist (1). Bei fortbestehendem Verdacht folgt eine stanziobiotische Probeentnahme zur histologischen Abklärung und eine beidseitige Sonographie der axillären Lymphknotenstationen (26,33). Ergänzend erfolgt eine Bildgebung der kontralateralen Mamma. Patientinnen mit einem Tumor $\geq$ T2, Lymphknotenstatus $>$ N0 (siehe Tabelle 1) oder mit einem erhöhten Risiko sollten ein Staging mittels einer Computertomographie von Thorax-Abdomen mit intravenösem Kontrastmittel und einer Skelettszintigraphie erhalten. Symptome, welche auf eine Metastasierung hindeuten könnten, sollen mit einem weiterführenden Staging abgeklärt werden. So sollte z.B. bei Verdacht auf Knochenmetastasen bei Rückenschmerzen eine Skelettszintigraphie oder bei Verdacht auf Lungenmetastasen eine Computertomographie des Thorax angefertigt werden (1,26). Sobald das Tumorstadium und die Histologie inklusive des molekularen Tumorprofils vorliegen wird die Therapie nach S3-Leitlinienempfehlung geplant, möglichst nach Besprechung in einer prätherapeutischen Tumorkonferenz.

1.6 Stadieneinteilung des Mammakarzinoms

Die Stadieneinteilung beim Mammakarzinom erfolgt nach TNM und UICC. In der TNM-Klassifikation bezeichnet T den Tumor, N steht für Lymphknoten und M steht für Fernmetastasen. Die Zahl hinter T gibt die Größe des Tumors an, bei den Lymphknoten ist sie ein Indikator für die Anzahl von Lymphknotenmetastasen (34).

UICC-Stadium	Tumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1mic	N0	M0
	T1a (1 – 5 mm)	N0	M0
	T1b (6 – 10 mm)	N0	M0
	T1c (11 – 20 mm)	N0	M0
IIA	T0, T1mic, T1	N1 (1-3 Lymphknoten in der Axilla und/oder der ipsilateralen Mammaria-Interna-Region)	M0
	T2 (21- 50 mm)	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3 (≥51 mm)	N0	M0
IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2 (4-9 Lymphknoten in der Axilla)	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4 (Infiltration der Brustwand und/oder der Haut, und/oder ipsilaterale Satellitenmetastasen und/oder inflammatorisches Mammakarzinom)	N0 – 2	M0
IIIC	alle T	N3 (≥10 Lymphknoten in der Axilla und/oder Befall infra- oder supraclaviculärer Lymphknoten)	M0
IV	alle T	alle N	M1 (Metastasen außerhalb der Brust und der benachbarten Lymphknoten-Regionen)

Tabelle 1. UICC und TNM Stadien (34).

Histologie

Mammakarzinome sind zumeist Adenokarzinome. Am häufigsten kommen mit 50-80 % invasive Adenokarzinome vom No Special Type (NST) vor, gefolgt von invasiv-lobulären Mammakarzinomen, die 5-15 % der Fälle ausmachen, schwieriger in der Mammographie zu erkennen sind und als prognostisch ungünstiger einzustufen sind. Des Weiteren gibt es unter anderem tubuläre, medulläre und metaplastische Mammakarzinome. Als Beispiele für nicht-Adenokarzinome seien das kleinzellige neuroendokrine Mammakarzinom oder das Karzinosarkom der Mamma genannt. Beides sind seltene Entitäten und bezüglich der Häufigkeit im unteren einstelligen Prozentbereich anzusiedeln (35).

Neben dem TNM-Stadium sollen nach Tumorresektion der Resektionsstatus (R0 = histopathologisch tumorfreier Schnittrand, R1 = mikroskopisch nicht tumorfreier

Schnitttrand, R2 = makroskopisch nicht tumorfreier Schnitttrand, Rx = nicht beurteilbarer Schnitttrand) sowie die peritumorale Lymphgefäßinvasion (L) und die Gefäßinvasion (V) erhoben werden, da diese einen prognostischen Wert haben und in die weitere Therapieplanung mit eingehen (1).

Der Differenzierungsgrad der Tumorzellen, genannt Grading (G) wird nach Elston und Ellis angegeben und rangiert zwischen G1 (gut differenziert) und G3 (schlecht differenziert) (36).

Zusätzlich bestimmbar ist der Ki-67-Proliferationsindex der Tumorzellen. Ki-67 ist ein Protein, das von Zellen bei der Zellteilung exprimiert wird. Ein Standard zur Bestimmung des Ki-67 besteht nicht, sodass klare cut-off Werte nicht vorliegen, trotzdem besitzt der Ki-67 prognostischen Wert. Ein Ki-67 > 25 % ist mit einer insgesamt schlechteren Prognose, also einem aggressiveren Tumor assoziiert, ein Ki-67 < 10 % dagegen mit einem wenig aggressiven Tumor, im Zwischenbereich mit einem Ki-67 von 10-25 % ist die Aussagekraft eingeschränkt (1,37–39).

Molekulare Klassifikation/ Immunhistochemie:

Neben der histopathologischen Unterteilung erfolgt die immunhistochemische Analyse. Diese soll möglichst aus dem Material der Stanzbiopsie erfolgen und hat einen prognostischen Wert sowie therapeutische Konsequenz (40).

Der Östrogen- und der Progesteronrezeptorstatus der Tumorzellen werden mittels immunhistochemischer Färbung bestimmt, die Färbeintensität erlaubt eine Aussage über den Grad der Expression. Die Einteilung erfolgt nach dem IRS oder dem Allred-Score (41,42).

Der Her2-Status (Human Epidermal growth factor Receptor 2) wird über eine Antikörperfärbung ermittelt und ebenfalls nach Färbeintensität bewertet. Bei mittlerer Färbung kann eine FISH/CISH Analyse zur Festlegung des Her2neu-Status herangezogen werden (43).

Aus der histologischen und der immunhistochemischen Untersuchung erfolgt eine Klassifikation des Mammakarzinoms anhand molekularer Marker, deren Bewertung nach der St. Gallen Konferenz 2015 und nach der aktuell gültigen S3-Leitlinie erfolgt: Somit ergibt sich eine komplexe Klassifikation (siehe Tabelle 2), welche eine Risikostratifizierung erlaubt.

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Kriterien
Luminal A		• ÖR und PgR positiv • HER2 negativ • Ki-67 niedrig
Luminal B	HER2 negativ	• ÖR positiv und eines der folgenden Kriterien ◦ PgR negativ ◦ Ki-67 hoch
	HER2 positiv	• ÖR positiv • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • Ki-67 niedrig oder hoch
HER-2 positiv		• HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ÖR und PgR negativ
Basal ähnlich		• ÖR und PgR negativ • HER2 negativ weitgehende Überschneidung mit dem triple-negativen Karzinom

Tabelle 2. Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms nach der St. Gallen Klassifikation nach Coates et al. (ÖR = Östrogenrezeptor, PgR = Progesteronrezeptor) (44).

Prognostische Faktoren

Diese setzen sich zum Teil aus dem TNM und dem UICC Stadium zusammen. Bis zum Stadium UICC IIA wird das Mammakarzinom als lokal begrenzt und bis zum Stadium UICC IIIB als lokal fortgeschritten eingeordnet. Bis zum Stadium UICC IIIB ist das Therapieziel die Heilung, ab dem Stadium UICC IV handelt es sich um eine palliative Therapiesituation, wobei bei Oligometastasierung ein kurativer Ansatz in einem individuellen Therapiekonzept verfolgt werden kann. Weiterhin spielen die in die St. Gallen-Klassifikation eingehenden Spezifikationen eine Rolle. Ein Luminal A Tumor hat im selben UICC Stadium eine bessere Prognose als ein Basal ähnlicher Tumor, zum einen durch die Aggressivität der Tumorerkrankung zum anderen durch das Vorhandensein von mehr Therapieoptionen.

Zur weiteren Differenzierung gibt es Multigentests, welche das Rezidiv- und das Metastasierungsrisiko prädiktiv quantifizieren. Diese Tests kommen dann zum Einsatz, wenn über den Benefit einer Chemotherapie entschieden werden soll, z.B. im Falle eines pT1 Luminal B Tumor mit pN1a (40).

Daneben spielen die Qualität der Therapie durch das Behandlungsteam und die Therapiecompliance der Patientin eine Rolle. Beispielsweise seien im Rahmen der Operation die R0 Resektion bzw. bei R+ Resektion die erforderliche Nachresektion genannt und die konsequente adjuvante antihormonelle Therapie nach brusterhaltender Tumorresektion bei hormonrezeptorpositivem Tumor (30,44).

1.7 Therapie des lokal begrenzten und fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Im Folgenden wird die Therapie des Mammakarzinoms bis Stadium UICC III B dargestellt mit Hauptaugenmerk auf das Stadium UICC I, da die vorliegende Studie an Patientinnen mit Stadium UICC I durchgeführt wurde.

Die anatomische Einteilung der Mamma erfolgt nach Quadranten (siehe Abbildung 1). Somit lässt sich eine Zuordnung des Tumors in einen der Quadranten vornehmen. Zur genaueren Beschreibung der Lokalisation wird die Mamille als Zentrum einer Uhr betrachtet, mit den Ziffern 1-12 erfolgt die Richtungszuordnung im Sinne des Stundenzeigers, die zweite Zahl beschreibt die Entfernung von der Mamille. Somit bedeutet ein Tumorsitz bei 10 Uhr 4 in der rechten Mamma: der Tumor ist im oberen äußeren Quadranten auf 10 Uhr mit 4 cm Abstand von der Mamille.

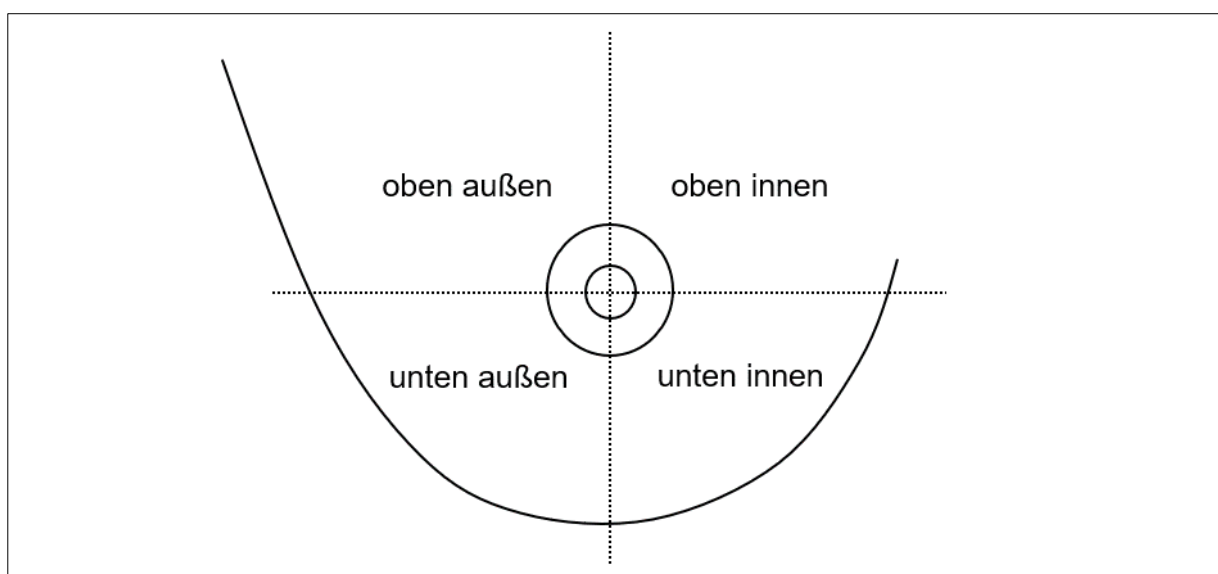


Abbildung 1. Schematische Zeichnung Mamma rechts mit Einteilung in Quadranten (eigene Darstellung).

1.7.1 Operative Therapie

Die komplette Tumorsektion nach onkologischen Kriterien ist wichtigster Bestandteil der kurativen Therapie. Sie ist entweder als brusterhaltende Tumorsektion (BET) oder als Mastektomie, also als operative Entfernung der ganzen Mamma möglich. Die Operation wird in der Regel in Intubationsnarkose durchgeführt. Die R0 Resektion ist Voraussetzung für eine niedrige Lokalrezidivrate. Bei R1 oder R2 Status wird eine Nachresektion empfohlen. Ein Sicherheitsabstand über R0 hinaus zum gesunden Gewebe bringt keine weitere Senkung der Rezidivrate und ist daher nicht erforderlich, vorausgesetzt die weitere adjuvante Therapie erfolgt leitliniengerecht (45).

Die Resektion sollte nach Möglichkeit brusterhaltend angestrebt werden. Hinsichtlich des Überlebens ist die BET gefolgt von einer adjuvanten Strahlentherapie der Mamma der Mastektomie gegenüber gleichwertig und stellt den Therapiestandard dar (46,47). Eine BET kann bei ca. 70 % der Patientinnen erfolgen, diese Rate ist durch neoadjuvante medikamentöse Systemtherapie steigerbar (48). Im Rahmen der BET sollte eine Clipmarkierung durchgeführt werden (1,10,13).

Indikationen für eine Mastektomie sind ein inflammatorisches Mammakarzinom, eine vorangegangene R+ Resektion, sofern eine Nachresektion nicht sinnvoll erscheint (z.B. bei ausgedehnter DCIS-Komponente) oder von der Patientin nicht gewünscht ist, der primäre Wunsch der Patientin zur Mastektomie nach ausführlicher Beratung über die Alternativen, die Kontraindikation zur adjuvanten Radiatio und ein großer Tumor bzw. ein ungünstiges Tumor-Brust-Verhältnis – so kann beispielsweise in einer kleinen Mamma ein T3 Tumor sehr schwierig brusterhaltend zu operieren sein. Beim Vorliegen eines multizentrischen Karzinoms wird die Mastektomie empfohlen, unter Umständen kann auf Wunsch der Patientin bei günstiger Lokalisation der Tumorherde eine BET versucht werden (1,49).

Im Rahmen der Tumorsektion ist nach S3-Leitlinie ein operatives Staging der axillären Lymphknoten vorgesehen. Bei cN0 Status wird eine Sentinelnodektomie durchgeführt. Hierzu wird präoperativ ein radioaktiver Tracer in die Tumorregion gespritzt, welcher durch die ableitenden Lymphgefäße in den oder die Sentinellymphknoten (SLN) fließt, dort akkumuliert und intraoperativ das Auffinden der SLN ermöglicht. Klinisch suspekten, auch präoperativ pathologisch negativen Lymphknoten sollen in jedem Fall reseziert werden. Eine Axilladisektion, also die operative Entfernung aller auffindbaren Lymphknoten in den Leveln I und II der Axilla kann bei zwei positiven SLN durch eine tangentielle Radiotherapie der Mamma

inklusive der Axilla ersetzt werden. Ab drei positiven SLN sollte eine Axilladisektion erfolgen, ebenso nach neoadjuvanter medikamentöser Systemtherapie bei pN+ bei Erstdiagnose (1,50).

1.7.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Tumorthherapie, bestehend aus Chemotherapie, antihormoneller Therapie und Antikörpertherapie richtet sich nach dem individuellen Risikoprofil der Patientin. Dieses setzt sich aus dem Tumorstadium nach TNM und UICC sowie aus dem biologisch-molekularen Tumorprofil zusammen (44,51).

Bei positivem Hormonrezeptorstatus (Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor) besteht die Indikation zur antihormonellen Therapie (26). Bei prämenopausalen Frauen wird ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (Tamoxifen) +/- ein GnRH-Analogon eingesetzt, bei postmenopausalen Frauen ein Aromataseinhibitor (52). Hiermit ist eine Verringerung der Rezidivrate um ca. 40 % und der Sterblichkeit um ca. 30 % erzielbar (51). Die antihormonelle Therapie wird peroral einmal täglich eingenommen und sollte bei geplanter Chemotherapie erst nach Abschluss dieser begonnen werden. Der Start kann parallel zur adjuvanten Strahlentherapie erfolgen. Je nach Änderung des Menopausenstatus sollte die Umstellung von Tamoxifen auf einen Aromataseinhibitor erfolgen. Die Therapiedauer sollte in Summe fünf Jahre bzw. bis zum Rezidiv betragen. Nach fünf Jahren erfolgt die individuelle Prüfung bezüglich der Fortführung der antihormonellen Therapie. Bei hohem Rezidivrisiko und hohem Sicherheitsbedürfnis seitens der Patientin kann eine Fortführung empfohlen, bei niedrigem Risikoprofil oder bei starken Nebenwirkungen kann die antihormonelle Therapie unter Inkaufnahme eines erhöhten Rezidivrisikos beendet werden (1,53).

Zur Indikation der Chemotherapie beim Mammakarzinom gilt kurz gesagt: je aggressiver der Tumor und je schlechter die Prognose, desto eher besteht eine Indikation. Hier wird ebenfalls nach S3-Leitlinie und St. Gallen Klassifikation entschieden. Bei triple-negativem Karzinom, bei Luminal B oder Her2-positivem Karzinom in Kombination mit Risikofaktoren (z.B. junges Patientinnenalter), beim inflammatorischen oder primär nicht resektablen Mammakarzinom besteht die Indikation zur Chemotherapie (1,44,51). Diese kann neoadjuvant, also präoperativ

oder adjuvant, also postoperativ geschehen. Eine postneoadjuvante Chemotherapie, also eine adjuvante Chemotherapie bei nicht erzielter Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie ist laut Leitlinie derzeit nur in Studien empfohlen (1). Ist die Indikation zur Chemotherapie bereits präoperativ gestellt, so sollte diese neoadjuvant erfolgen. Indikation zur adjuvanten Chemotherapie ist meist ein Upstaging durch die BET, z.B. eine Lymphknotenmetastase im Sentinellymphknoten mit aggressiverem molekularem Profil als im Primärtumor, z.B. ein triple-negativer Lymphknoten bei hormonrezeptorpositivem Primärtumor. Substanzen zur Chemotherapie sind unter anderem Taxane (Paclitaxel und Docetaxel), Platinsalze (Carboplatin), Pyrimidinantagonisten (Fluorouracil, Capecitbin) und Anthracycline (z.B. Epirubicin). Die Verabreichung erfolgt in Abhängigkeit von der Substanz intravenös (i.v.) oder peroral (1). Bei i.v. Applikation sollte je nach Venenstatus der Patientin eine Portimplantation evaluiert werden. Die Therapiedauer der neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie sollte zwischen 18 und 24 Wochen betragen, die exakte Dauer schwankt in Abhängigkeit des verwendeten Chemotherapieprotokolls (1,54,55).

Bei Her2 Überexpression kann durch eine Her2 Antikörpertherapie die Mortalität signifikant gesenkt werden (56). Bei Tumorgröße über 1 cm soll neben einer Chemotherapie mit einem Taxan und einem Anthracyclin eine Her2 Antikörpertherapie erfolgen, bei Tumorgröße zwischen 5 mm und 10 mm wird eine individuelle Abwägung empfohlen (1). Es stehen folgende monoklonale Antikörper zur Verfügung: Trastuzumab und Pertuzumab. Diese werden i.v. verabreicht und parallel zur Chemotherapie begonnen. Es wird entweder Trastuzumab alleine oder, bei hohem Risikoprofil, Trastuzumab/Pertuzumab in Kombination verabreicht (dies jedoch nur parallel zur Chemotherapie, danach Trastuzumab mono). Das Verabreichungsintervall beträgt 3 Wochen, die vorgesehene Therapiedauer von Trastuzumab beträgt 1 Jahr (5,26).

1.7.3 Strahlentherapie

1.7.3.1 Indikation

Die adjuvante Strahlentherapie ist nach brusterhaltender Tumoresektion der Therapiestandard gemäß S3-Leitlinie (1). Sie dient der Senkung der Lokalrezidivrate und ist der effektivste postoperative Therapiebestandteil zur Senkung dieser, was wiederum zu einer Senkung der Mortalität führt (5,57). Der Effekt hinsichtlich der Lokalrezidivrate ist mit unterschiedlicher Stärke in jeder Patientinnen-Subgruppe nachweisbar (58), somit auch bei sehr günstigem Risikoprofil der Erkrankung oder bei fortgeschrittenem Lebensalter. In verschiedenen Metaanalysen wird beschrieben, dass durch die adjuvante Strahlentherapie zwischen 6 bis 8 von 10 möglichen Rezidiven verhindert werden (3,4,6). Der Effekt kommt am stärksten bei Patientinnen mit einem hohen Risikoprofil (z.B. triple-negatives Mammakarzinom, junges Erkrankungsalter) zum Tragen (5,6). Ein Verzicht der Strahlentherapie kann bei einer geschätzten Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren und einem günstigen histologischen und biologischen Tumorstadium erwogen werden. Dies ist in jedem Fall eine individuelle Entscheidung, die gemeinsam mit der Patientin getroffen werden sollte. Eine adjuvante Systemtherapie bei positivem Hormonrezeptorstatus allein ist kein ausreichender Grund für einen Verzicht auf die adjuvante Strahlentherapie, ebenso wenig ist die adjuvante Strahlentherapie der Mamma ein Ersatz für eine medikamentöse Systemtherapie (1–6). Auch das Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder eines implantierten Defibrillators sind keine absoluten Kontraindikationen für eine Radiotherapie, es müssen jedoch eine Monitorüberwachung und regelmäßige kardiologische Kontrollen sicher gestellt sein (59).

1.7.3.2 Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik

Zur Bestrahlungsplanung wird eine native Computertomographie des Thorax in Bestrahlungslagerung durchgeführt. Hierfür liegt die Patientin mit unbekleidetem Oberkörper und angewinkelten Armen in Elevationshaltung in einer Lagerungshilfe, um eine möglichst gute Reproduzierbarkeit zu erreichen und um die Arme möglichst vom Körper fern und somit aus dem Strahlengang zu halten (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2. *Bestrahlungsplanungs-CT Canon Aquilion LB (links) und Linearbeschleuniger Linac Synergy Elekta mit XVI R2.1 mit Breaststep (rechts) (eigene Photographie).*

Anhand dieser CT-Untersuchung werden nach Import in ein Bestrahlungsplanungssystem von einem Facharzt für Strahlentherapie das zu bestrahlende Zielvolumen (entspricht dem Planning Target Volume = PTV) sowie die Risikoorgane (im Fall der Mamma: Gegenbrust, Herz, Lunge) konturiert und dann von einem Medizinphysikexperten geplant (60,61). Das Zielvolumen der Mamma umfasst die gesamte Restbrust inklusive axillärem Brustausläufer, die darunter liegende Thoraxwand sowie die Narbe der BET (62). Nach Planberechnung durch einen Medizinphysikexperten wird der Bestrahlungsplan von einem Facharzt für Strahlentherapie geprüft. Hierbei wird einerseits auf die möglichst homogene Abdeckung der konturierten Zielgebiete mit der gewünschten Strahlendosis geachtet, andererseits auf die Strahlung, die im umliegenden Gewebe ankommt. Diese soll so gering wie möglich ausfallen, insbesondere in den Risikostrukturen. Die Bestrahlungsdosen werden als sogenannte Isodosen dargestellt – dies sind Volumina mit einem beliebigen Prozentsatz der für das Zielvolumen verschriebenen Strahlung (siehe Abbildung 3).

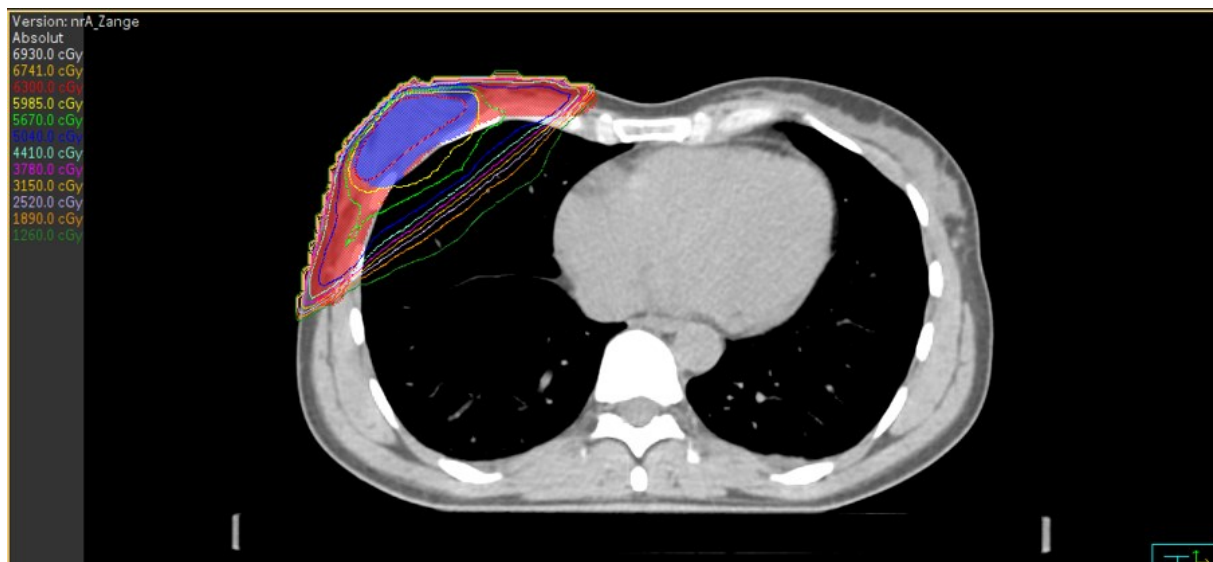


Abbildung 3. *Isodosendarstellung anhand eines Bestrahlungsplanes einer Mamma mit SIB in Zangentechnik: PTV Mamma (rot), PTV SIB (blau), Isodosendarstellung am Rand mit Dosis und Farbe: 100 %-Isodose entspricht 6300 cGy (rot), 95 %-Isodose entspricht 5985 cGy (gelb), 105 %-Isodose entspricht 6741 cGy (orange) (eigene Darstellung).*

Zielgröße nach ICRU 50 ist eine Dosis zwischen 95 – 107 % der verschriebenen Dosis im Zielvolumen (63). Der Bestrahlungsplan wird in einer Überprüfung abgenommen, in der verschiedene Isodosen eingeblendet werden. Die 95 %-Isodose soll das PTV möglichst ganz umfassen. Des Weiteren werden aber auch andere Isodosen bis hin zur 110 %-Isodose eingeblendet, um die Strahlenbelastung im gesunden umliegenden Gewebe abzubilden. Diese Betrachtung erfolgt zum einen im Bestrahlungsplan selbst (siehe Abbildung 3), zum anderen im sogenannten Dosis-Volumen-Histogramm (siehe Abbildung 4).

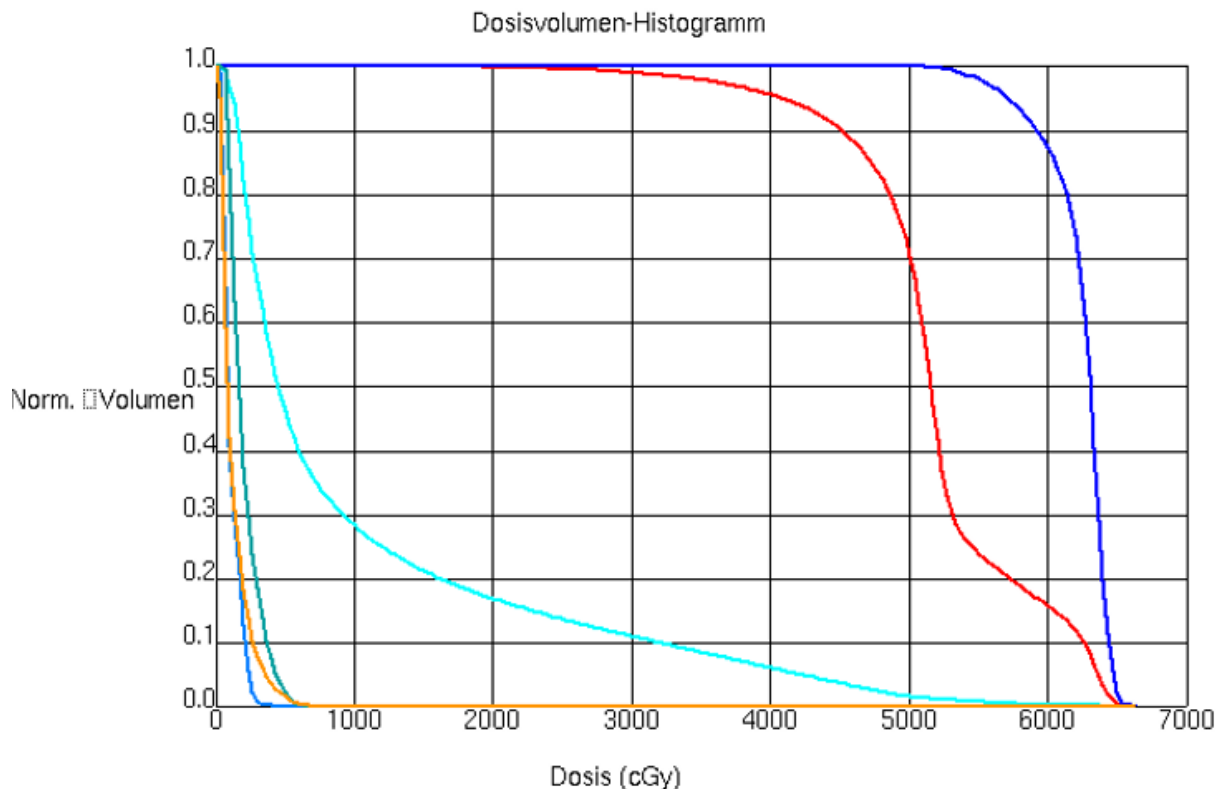


Abbildung 4. Exemplarisches Dosis-Volumen-Histogramm eines Bestrahlungsplanes Mamma rechts mit SIB: die rote Linie stellt die Dosis im PTV Mamma dar, die blaue Linie stellt die Dosis im PTV SIB dar, die türkisene Linie entspricht der Lunge rechts, die grüne Linie entspricht der Mamma links (eigene Darstellung).

Die perkutane Strahlentherapie wird vorrangig an Linearbeschleunigern appliziert, historische Vorläufer waren das Betatron und Kobalt-Geräte. Diese wurden in den 1970er Jahren durch Linearbeschleuniger abgelöst.

Linearbeschleuniger erzeugen eine hochenergetische Photonen- oder Elektronen-Strahlung, die Energie der Strahlung kann in Abhängigkeit des verwendeten Gerätes in einer bestimmten Spanne gesteuert werden. Mittels Blenden und Kollimatoren ist eine Variation der Bestrahlungsvolumina möglich. Zudem ist die Gantry als mobiler Arm des Linearbeschleunigers um den Patientenlagerungstisch rotierbar.

Für die Strahlentherapie der Mamma werden Photonen mit einer Energie von meist 6 MV eingesetzt, bei größerer Mamma und somit einem größeren PTV sind auch höhere Energien möglich (63).

3D-Bestrahlungstechnik

Eine gängige Bestrahlungstechnik ist die 3D-Bestrahlung, diese wurde bei einem Teil der Patientinnen in dieser Untersuchung angewandt. Um eine homogene Abdeckung des Zielvolumens zu erlangen, können mehrere Einstrahlrichtungen gewählt und Filter in den Strahlengang eingesetzt werden. Bei Bestrahlung der Mamma kann bei linksseitigem Tumorsitz eine Inspirationstechnik zur Optimierung der kardialen Schonung gewählt werden: genutzt wird hierbei, dass sich das Diaphragma bei tiefer Inspiration nach caudal senkt, was zu einer Vergrößerung des Abstandes zwischen dem linken Ventrikel des Herzens und der Thoraxwand führen kann (siehe Abbildung 5). In der Phase der tiefen Inspiration wird dann bestrahlt (63,64).

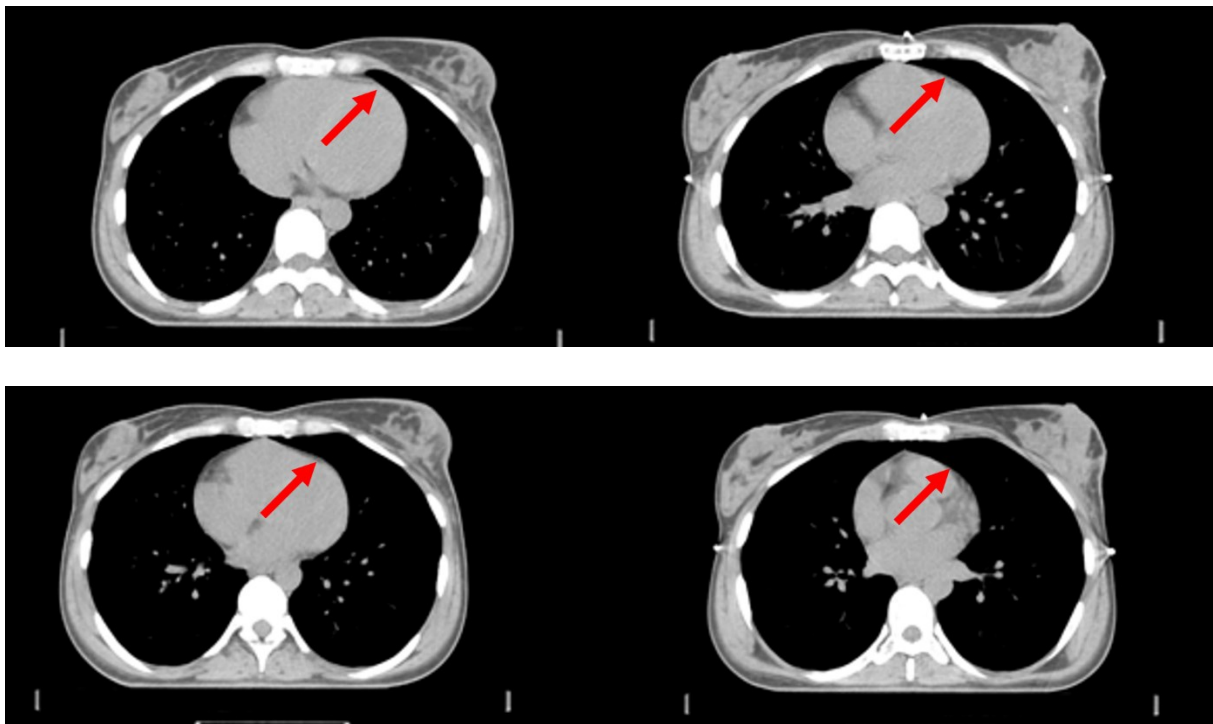


Abbildung 5. Beispiel Unterschied Atemmittellage (oben) und Inspirationstechnik in der Phase der tiefen Inspiration (unten) an einer Patientin: Vergrößerter Abstand Herz-Thoraxwand mit rotem Pfeil gekennzeichnet (eigene Darstellung).

Intensitätsmodulierte Radiotherapie und Volumetric Modulated Arc Therapy

Eine andere Bestrahlungstechnik ist die IMRT. Ist durch eine 3D- Bestrahlungsplanung keine ausreichend homogene Strahlenverteilung im Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane zu erreichen, so kann eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) eingesetzt werden. Dabei erfolgt die Formung des Strahlengangs durch Multileaf Kollimatoren (MLC). Die Volumetric Modulated Arc

Therapy (VMAT) ist eine dynamische Variante der IMRT, bei welcher während der Rotation des Strahlenaustrittspunkts des Linearbeschleunigers die MLCs kontinuierlich angepasst werden (65). Sie wurde bei einem Teil der Patientinnen in dieser Untersuchung angewandt. Die VMAT ist eine Option bei Trichterbrust oder bei sogenannter ungünstiger Tumorbettlokalisation in den inneren Mammaquadranten (siehe Abbildung 1) um eine Abdeckung der Zielvolumina unter Schonung der Risikoorgane zu erzielen (63,66–68).

Dosiskonzepte zur Strahlentherapie der Mamma:

Die Empfehlung zur adjuvanten Strahlentherapie gemäß S3-Leitlinie von 2012 war eine Gesamtdosis (GD) von ca. 50 Gy mit einer Einzeldosis (ED) von 1,8 bis 2,0 Gy einmal täglich an fünf Wochentagen. Dies wird als Normofraktionierung bezeichnet. In der aktuellen S3-Leitlinie wird eine Fraktionierung von 15 bis 16 Fraktionen bis zu einer GD von ca. 40 Gy als gleichwertige Alternative angeführt. Dies wird aufgrund der geringeren Anzahl an Fraktionen mit einer gleichzeitig erhöhten Einzeldosis als Hypofraktionierung bezeichnet (1,69).

Bei Indikation zum Boost sollte dieser eine Dosiserhöhung von 10 bis 16 Gy erzielen, die Gesamtdosis im Tumorbett soll somit zwischen 60 bis 66 Gy liegen (11). In den Aktualisierungen der Leitlinie fand die Möglichkeit Eingang, den Boost nicht nur sequentiell, sondern alternativ simultan integriert zu applizieren. Die Leitlinie sieht hierbei aktuell eine Normofraktionierung mit einer Fraktionszahl von 25 bis 28 vor (1,62).

1.7.3.3 Anatomische Zielgebiete der Strahlentherapie beim lokal begrenzten Mammakarzinom

Restbrust

Drei Zielgebiete für die adjuvante Strahlentherapie nach BET werden unterschieden: die Restbrust, das ehemalige Tumorbett sowie das Lymphabflussgebiet (LAG) axillär, infra- und supraclaviculär sowie parasternal im Bereich der Arteria mammaria interna. Die nach BET erhaltene Restbrust ist das Zielgebiet der adjuvanten Strahlentherapie, die Lymphabflusswege und das ehemalige Tumorbett sind es unter bestimmten Voraussetzungen (1).

Auf die Postmastektomie-Bestrahlung soll hier nicht näher eingegangen werden, da in dieser Untersuchung alle eingeschlossenen Patientinnen brusterhaltend operiert wurden.

Lymphabflussgebiet (LAG)

Bei pN+ Status mit bis zu drei positiven Lymphknoten kann eine Strahlentherapie des LAG axillär, infra- und supraclaviculär nach Risikoprofil und Sicherheitsbedürfnis der Patientin erwogen werden. Ab einem Nachweis von drei Lymphknotenmetastasen sollte das LAG axillär, infra- und supraclaviculär bestrahlt werden. Die Bestrahlung des parasternalen LAG wird aufgrund der Anatomie gesondert evaluiert. Kriterien für die Bestrahlung des parasternalen LAG sind ein zentraler oder medialer Tumorsitz, Grading G2 oder höher, ein negativer Hormonrezeptorstatus sowie der pN – und der Menopausenstatus. Eine Erhöhung der kardialen Strahlendosis durch die anatomische Lage des parasternalen LAG ist individuell mit zu berücksichtigen (70–73).

Tumorbett

Ein Großteil der Lokalrezidive tritt im ehemaligen Tumorbett auf. Durch die strahlentherapeutische Dosisaufsättigung in der ehemaligen Tumorregion, genannt Boost, wird die lokale Kontrolle zusätzlich zur Strahlentherapie der Restbrust gesteigert ohne einen Überlebensvorteil zu erzielen. Dieser Effekt ist am stärksten nachweisbar bei jüngeren Patientinnen mit einem höheren Risikoprofil, kommt jedoch in allen Altersgruppen zum Tragen und ist inzwischen für einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren nachgewiesen worden (3,10,11,13,63,74). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie soll ein Boost auf das ehemalige Tumorbett bei Alter ≤ 50 Jahre appliziert werden, bei älteren Patientinnen sollte bei vorliegenden Risikofaktoren (G3, Her2-positiv, triple-negativ, Tumorgroße $> pT1$) ein Boost appliziert werden. Zusätzlich ist das individuelle Sicherheitsbedürfnis der Patientin zu berücksichtigen.

Der Boost kann perkutan mit oder ohne Strahlentherapie der Restbrust oder als Teilbrustbestrahlung mittels intraoperativer Radiotherapie (IORT) oder Multikatheter-Brachytherapie appliziert werden (1).

Boost perkutan

Der perkutane Boost erfolgt durch einen Linearbeschleuniger entweder sequentiell nach der Radiatio der Mamma oder simultan integriert während der Radiatio der Mamma, es gibt auch SIB-Konzepte mit sequentiellem Boost (12,75,76). Ein hypofraktioniertes SIB Konzept, also eine Erhöhung der Einzeldosis pro Fraktion bei gleichzeitiger Reduktion der Gesamtfractionen ist in Deutschland bislang im Rahmen einer Phase-III-Studie möglich gewesen; dies hat bisher keinen Eingang in die S3-Leitlinie gefunden (1). Jedoch wurde im Rahmen der Covid-19 Pandemie von der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) die Hypofraktionierung mit SIB analog dem Protokoll der o.g. Phase-III-Studie als Alternative zur Normofraktionierung genannt (77).

Bei Boost-Indikation wird dieser auf das ehemalige Tumorbett geplant. Zur Lokalisation dessen sollte laut S3-Leitlinie intraoperativ eine Clipmarkierung des ehemaligen Tumorbettes erfolgen, um dieses während der Bestrahlungsplanung besser identifizieren zu können (1). Besonders bei größeren Tumoren und rekonstruktiven Operationstechniken mit dem Ziel eines bestmöglichen kosmetischen Ergebnisses ist die Clipmarkierung des ehemaligen Tumorbettes (siehe Abbildung 6) sinnvoll (78–80).

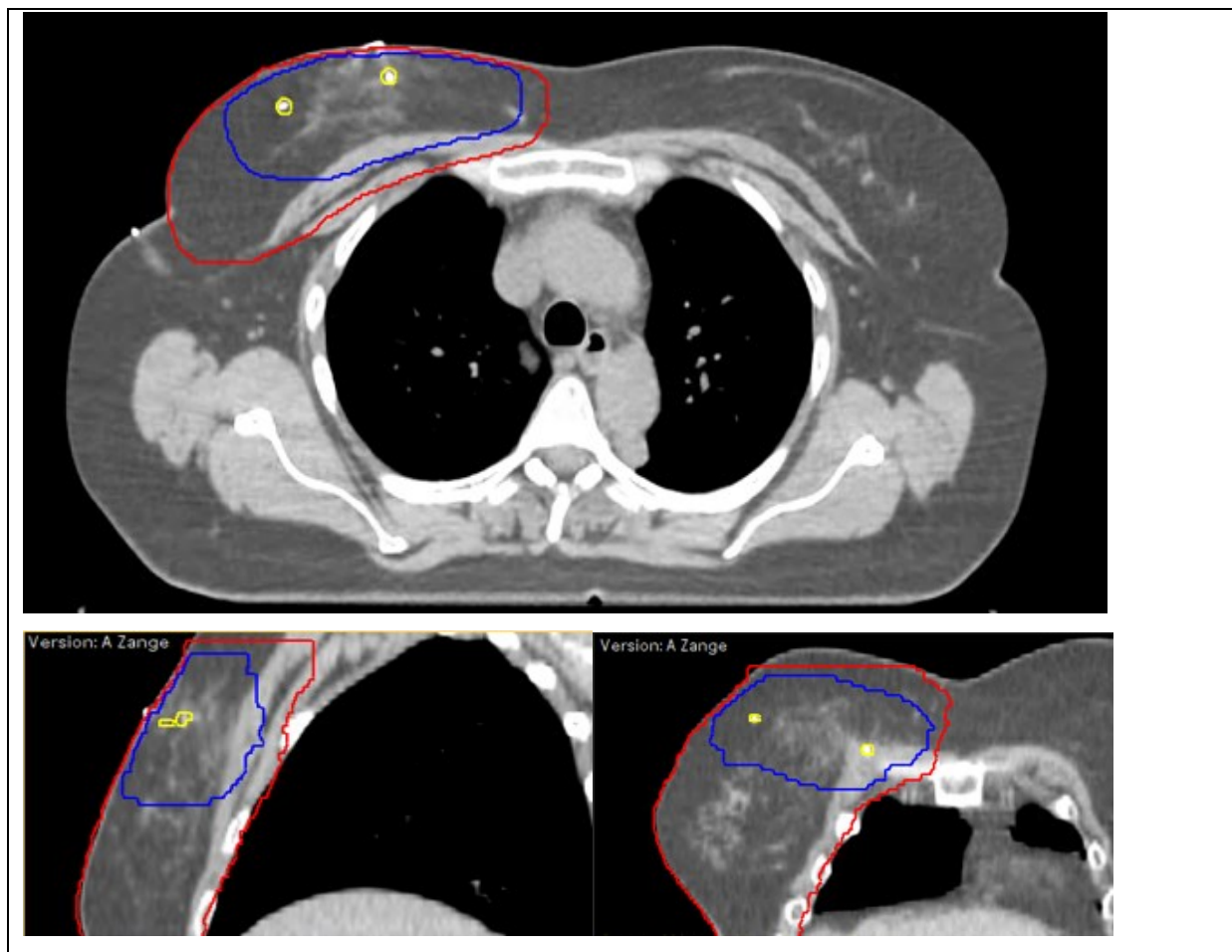


Abbildung 6. Exemplarische PTV Mamma (rot) und SIB (blau) mit Clips in situ (gelb markiert) (eigene Darstellung).

Die intraoperative Clipmarkierung wird nicht von allen Gynäkologen standardmäßig umgesetzt. Argumente gegen Clips sind eine mögliche postoperative Mobilität dieser, insbesondere bei Wundheilungsstörung oder postoperativem Serom (81). Zudem entstehen durch die Einbringung von Clips Kosten für das Material.

Argumente für die Clipmarkierung sind die Gefahr des Geographic Miss (82) – durch Schwenklappenplastiken kann das ehemalige Tumorbett in einem anderen Mammaquadranten zu liegen kommen. Auch mit einer prä- und postoperativen Bildgebung kann dann kaum mehr nachvollzogen werden, wo welches Gewebe ist. Hieraus resultiert das Risiko für eine Überdosierung der Strahlentherapie in der Restbrust und eine Unterdosierung im ehemaligen Tumorbett (78). Auch können postoperative Veränderungen, z.B. Serome, welche mit zur Demarkierung des ehemaligen Tumorbettes beitragen, postoperativ wandern (83).

Wie viele Clips eingebracht werden sollen, wird in der aktuellen S3-Leitlinie nicht spezifiziert (1). Die Anzahl der Clips muss vom Strahlentherapeuten bei der

Konturierung berücksichtigt werden, da ein zentraler Clip eine niedrigere aber auch eine andere Aussagekraft über die Lokalisation des ehemaligen Tumorbettes bietet als 3 oder 6 Clips (80).

Teilbrustbestrahlung

Das Zielgebiet ist beschränkt auf das ehemalige Tumorbett. Dieses Verfahren kann bei ausgewählten Patientinnen mit günstigem Risikoprofil, beispielsweise bei postmenopausalen Patientinnen mit kleinem, hormonrezeptorpositivem Tumor, bei Tumorrezidiv und vorangegangener Strahlentherapie der Restbrust zur Vermeidung einer Mastektomie oder im Rahmen von klinischen Studien als Strahlentherapie erwogen werden (84–86).

Applikationsformen sind die intraoperative Strahlentherapie (IORT), die interstitielle Brachytherapie sowie die perkutane Teilbrustbestrahlung (1).

Perkutan erfolgt die Therapie wie oben beschrieben.

Bei der IORT wird nach erfolgter BET am offenen Operationssitus eine strahlende Quelle eingebracht, durch welche eine Einzeitbestrahlung von 20 Gy durchgeführt wird. Hiermit ist die Strahlentherapie abgeschlossen. Sollte postoperativ die Indikation zur Bestrahlung der Restbrust gestellt werden, z.B. durch einen größeren Tumor als erwartet oder ein begleitendes DCIS, so ist eine adjuvante Radiatio der Restbrust perkutan möglich (87,88).

Die Multikatheter-Brachytherapie ist ein lokal-operatives Verfahren, welches adjuvant nach der BET geplant wird. Hierbei werden mehrere Plastikkatheter ins ehemalige Tumorbett eingeführt. An ein Afterloadinggerät angeschlossen können durch diese Plastikkatheter Kurzstrahler, z.B. Iridium 192 eingefahren werden. Hierdurch wird die Strahlung appliziert. Die Therapiedauer beträgt zumeist vier bis fünf Tage (86,89).

1.7.3.4 Therapieverträglichkeit und Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nach der Common Toxicity Criteria (CTC) Klassifikation bewertet und in Akut- und Spättoxizität unterteilt.

Akuttoxizität ist jede Form von Nebenwirkung, welche innerhalb von 90 Tagen nach Ende der Bestrahlung auftritt. Fatigue tritt bei 30-60 % der Patientinnen auf. Die häufigste lokale Nebenwirkung ist eine Radiodermatitis, also die Entzündung der bestrahlten Haut, welche die gesamte Mamma betreffen kann. Symptome sind

Rötung, Schwellung, Schmerz und Überwärmung. Gelegentlich kann es zu Epitheliolysen kommen. Eine Radiodermatitis beginnt zumeist zwei bis drei Wochen nach Beginn der Strahlentherapie und kann nach Ende der Strahlentherapie zunächst noch für ca. 2 Wochen zunehmen, bevor es zu einem Abklingen kommt. Akuttoxizität klingt nach einiger Zeit ab und ist kein Indikator für das Auftreten von Spättoxizität. Bei Spättoxizität handelt es sich um jede Form von Nebenwirkung, welche später als 90 Tage nach Ende der Strahlentherapie auftritt. Am häufigsten treten ein Lymphödem (20 %) sowie eine Fibrose (bis zu 40 % bei Boost) der Mamma auf. Ein Lymphödem des Armes tritt seltener auf, hier ist die Operationsmethode der Axilla von Einfluss. Kutane sichtbar können Teleangiektasie entstehen, ebenso steigt das Risiko für Rippenfrakturen. Eine erhöhte kardiale Mortalität und Morbidität (insbesondere ischämische Herzerkrankungen) bei Bestrahlung der linken Mamma sowie strahleninduzierte Zweitkarzinome (insbesondere der Mamma und der Lunge, vor allem bei Raucherinnen) bestehen im einstelligen Prozentbereich. Durch optimale kardiale Schonung kann die kardiale Morbidität und Mortalität gesenkt werden, dies ist bei der Bestrahlungsplanung zu berücksichtigen (63,89–92).

2. Material und Methoden

2.1 Studienbeschreibung und Einschlusskriterien

Ab 2015 wurde die 3D-Clipmarkierung des Tumorbetts nach Kirby 2013 im Rahmen der BET am Klinikum St. Marien Amberg eingeführt. Intraoperativ werden 5 bis 6 Titanclips anterior, posterior, lateral, medial, cranial und caudal nach Tumorresektion im Tumorbett eingebracht (80). Anhand der Clips erfolgt die Delineation des Boosts. Es wird ein 2 cm Margin (Abstand) auf jeden Clip gerechnet. Aus diesem Volumen und aus eindeutigen postoperativen Veränderungen wird das PTV des Boosts erstellt. Seither erfolgt die Clipmarkierung und die Planung der adjuvanten Radiatio am Brustzentrum Amberg standardmäßig nach diesen Kriterien. Dies ist Grundlage für einen unizentrischen Patientinnenpool, der eine Untersuchung zweier Gruppen – mit und ohne Clips – ermöglicht.

Eingeschlossen wurden Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Mammakarzinom im TNM Stadium pT1 (unter Ausschluss von pT1m) cN0 cM0, die eine brusterhaltende Tumorresektion und nachfolgend eine adjuvante Radiotherapie der Restbrust mit Boost auf das ehemalige Tumorbett am MVZ Strahlentherapie Amberg erhalten hatten. Der Boost erfolgte bei allen Patientinnen als SIB, bei einigen Patientinnen wurde zusätzlich ein sequentieller Boost auf das PTV SIB appliziert. Es erfolgte bewusst die Begrenzung auf pT1, um ein möglichst homogenes Kollektiv zu erhalten. N+ auch ohne Radiotherapie der Lymphabflusswege stellte ein Ausschlusskriterium dar, ebenso M+. Die Konturierung der strahlentherapeutischen Zielvolumina erfolgte ausschließlich von zwei Fachärzten, um die Interobserver-Variabilität möglichst gering zu halten. Die Bestrahlungspläne mit den jeweiligen Parametern (z.B. Volumen des simultan integrierten Boosts) liegen ebenso wie die Operationsberichte im Klinikum vor.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Soziodemographische Daten

Es wurden 62 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, in Gruppe A 31 Patientinnen ohne Clipmarkierung und in Gruppe B 31 Patientinnen mit Clipmarkierung. Der Beginn der Strahlentherapie erfolgte in Gruppe A zwischen 05/2014 und 12/2017, in Gruppe

B zwischen 04/2017 und 08/2020. Das mediane Alter lag in Gruppe A bei 60 Jahren (Min. 39,6, Max. 83,2), in Gruppe B bei 58,7 Jahren (Min. 39,6, Max. 78,9).

2.2.2 Tumorlokalisation und Tumorstadium

Die Seitenlokalisation rechts bzw. links kam in beiden Gruppen in etwa gleich häufig vor (siehe Tabelle 3).

		Seitenlokalisation		Gesamt
		links	rechts	
Gruppe	A	13	18	31
	B	15	16	31
Gesamt		28	34	62

Tabelle 3. Gruppen A und B unterteilt nach Seitenlokalisation.

Das Tumorstadium pT1c war in beiden Gruppen das häufigste Tumorstadium, trat jedoch in Gruppe B mit 67,7 % häufiger auf als in Gruppe A mit 48,4 %. Das Tumorstadium pT1a bzw. ypTis/ypT0 trat in Gruppe B häufiger auf mit 19,4 % versus 9,7 % in Gruppe A. In Gruppe B lag bei drei Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie ein Tumorstadium ypTis/ypT0 vor, in Gruppe A hatte keine Patientin eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten (siehe Tabelle 4).

Gruppe	Tumorstadium	Häufigkeit (n)	Prozent
A	pT1a	3	9,7
	pT1b	13	41,9
	pT1c	15	48,4
	Gesamt	31	100,0
B	ypTis/ypT0	3	9,7
	pT1a	3	9,7
	pT1b	4	12,9
	pT1c	21	67,7
	Gesamt	31	100,0

Tabelle 4. Tumorstadien in den Gruppen A und B.

2.2.3 Radioonkologen

Die Konturierung erfolgte in Gruppe A bei 11 Patientinnen von Radioonkologen 1 (RO 1) und bei 20 Patientinnen von Radioonkologen 2 (RO 2), in Gruppe B bei 14 Patientinnen von RO 1 und bei 17 Patientinnen von RO 2. Somit wurden von RO 2 mehr Patientinnen konturiert als von RO 1 (siehe Tabelle 5).

		Radioonkologe		Gesamt
		RO 1	RO 2	
Gruppe	A	11	20	31
	B	14	17	31
Gesamt		25	37	62

Tabelle 5. Gruppen A und B aufgeteilt nach Radioonkologen.

2.2.4 Fraktionierungskonzepte

Das PTV Mamma wurde bei allen Patientinnen in beiden Gruppen mit einer Einzeldosis (ED) von 1,8 Gy in 28 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 50,4 Gy bestrahlt.

Für die Dosisaufsättigung des Tumorbettes gab es in Gruppe A verschiedene Fraktionierungskonzepte, teils mit und teils ohne zusätzlichen sequentiellen Boost nach dem SIB. Dies ist durch den damaligen Kenntnisstand und das Risikoprofil der jeweiligen Patientin begründet. Die Einzeldosis im SIB war bei 22 Patientinnen 2,0 Gy, bei 8 Patientinnen 2,1 Gy und bei einer Patientin 2,25 Gy (siehe Tabelle 6). Die Gesamtdosis lag somit bei 22 Patientinnen bei 56,0 Gy, bei 8 Patientinnen bei 58,8 Gy und bei einer Patientin bei 63,0 Gy (siehe Tabelle 7). Ein sequentieller Boost wurde bei zwei Patientinnen mit 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 4,0 Gy und bei 20 Patientinnen mit 2 Gy in 5 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis 10 Gy im Boost appliziert. Bei 9 Patientinnen folgte kein sequentieller Boost (siehe Tabellen 8 – 10).

In Gruppe B war die Einzeldosis im SIB bei 3 Patientinnen 2,1 Gy und bei 28 Patientinnen bei 2,25 Gy (siehe Tabelle 6). Die Gesamtdosis im SIB lag somit bei drei Patientinnen bei 58,8 Gy und bei 28 Patientinnen bei 63 Gy (siehe Tabelle 7). Es erfolgte kein sequentieller Boost (siehe Tabellen 8-10).

Gruppe	[Gy]	n	Prozent
A	2,00	22	71,0
	2,10	8	25,8
	2,25	1	3,2
B	2,10	3	9,7
	2,25	28	90,3

Tabelle 6. Einzeldosis SIB in Gray in den Gruppen A und B.

Gruppe	[Gy]	n	Prozent
A	56,00	22	71,0
	58,80	8	25,8
	63,00	1	3,2
B	58,80	3	9,7
	63,00	28	90,3

Tabelle 7. Gesamtdosis SIB in Gray in den Gruppen A und B.

Gruppe	[Gy]	n	Prozent
A	0	9	29,0
	2,00	22	71,0
B	0	31	100,0

Tabelle 8. Einzeldosis sequentieller Boost in Gray in den Gruppen A und B.

Gruppe	[Gy]	n	Prozent
A	0	9	29,0
	4,00	2	6,5
	10,00	20	64,5
B	0	31	100,0

Tabelle 9. Gesamtdosis sequentieller Boost in Gray in den Gruppen A und B.

Gruppe	Fraktionen	n	Prozent
A	0	9	29,0
	2	2	6,5
	5	20	64,5
B	0	31	100,0

Tabelle 10. *Fraktionen sequentieller Boost in den Gruppen A und B.*

2.2.5 Bestrahlungstechnik

In Gruppe A wurde der Großteil (93,5 %) der Patientinnen in 3D-Technik bestrahlt, in Gruppe B lag ein ausgewogeneres Verhältnis zwischen 3D-Technik und VMAT Technik vor (siehe Tabelle 11).

Gruppe	Bestrahlungstechnik	n	Prozent
A	3D	29	93,5
	VMAT	2	6,5
B	3D	18	58,1
	VMAT	13	41,9

Tabelle 11. *Bestrahlungstechnik (3D-Technik und VMAT) in den Gruppen A und B.*

2.2.6 Akuttoxizität bei Abschluss der Strahlentherapie

Im Weiteren ist die Akuttoxizität bei Therapieende beschrieben, Verlaufsdaten aus den Nachsorgeuntersuchungen (6-8 Wochen nach Ende der Strahlentherapie, nach einem, drei und fünf Jahren) liegen nur unzureichend vor, da einige der Patientinnen die Nachsorgetermine nicht wahrgenommen haben bzw. aufgrund der Covid-19-Pandemie verschoben wurden.

In Gruppe A traten bei n = 2 Patientinnen keine Akuttoxizität, bei n = 23 eine CTC °I Toxizität und bei n = 6 eine CTC °II Toxizität auf. In Gruppe B traten bei n = 4 keine Toxizität, bei n = 24 eine CTC °I Toxizität und bei n = 3 eine CTC °II Toxizität auf. Höhergradige Toxizitäten traten nicht auf (siehe Tabelle 12).

Gruppe	Toxizität	n	Prozent
A	CTC 0	2	6,4
	CTC °I	23	74,2
	CTC °II	6	19,4
B	CTC 0	4	12,9
	CTC °I	24	77,4
	CTC °II	3	9,7

Tabelle 12. Toxizität bei Therapieabschluss in den Gruppen A und B.

2.3 Datenerhebung

Datenerhebung und statistische Auswertung

Die Fallselektion erfolgte über eine vom Brustzentrum Amberg zur Verfügung gestellten Datenbank. Des Weiteren wurden Patientenakten und das Programm KIS nexus verwendet, hieraus wurden Informationen bezüglich der Krankenhausaufenthalte der Patientinnen extrahiert (z.B. Arztbriefe, Operationsberichte). Die Bestrahlungsplanung erfolgte im Programm Philips Pinnacle (Versionen 9.8 – 16.2), die Bestrahlungsvolumina wurden hieraus retrospektiv ausgelesen.

Zunächst erfolgte die Datenerfassung in Microsoft Excel, nach Export der Daten in IBM SPSS Statistics Version 26 erfolgte hiermit die statistische Auswertung und Diagrammerstellung. Wann immer explorative Statistik angewendet wurde, erfolgte bei nicht-Vorliegen von Normalverteilung die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

3. Ergebnisse

3.1 Volumina

Im Ergebnisteil werden die Bezeichnungen SIB und Boost als gleichgestellt verwendet, da bei der vorliegenden Untersuchung die Volumina betrachtet werden und das Volumen des sequentiellen Boosts immer dem zuvor bereits applizierten SIB-Volumen entspricht. Alle Patientinnen erhielten einen SIB, nur bei einem Teil der Patientinnen wurde ein sequentieller Boost durchgeführt.

Das Volumen des PTV Mamma ist in Gruppe A im Median 845,36 cm³ (Min. 348,67 cm³, Max. 2154,97 cm³) und in Gruppe B im Median 1022,40 cm³ (Min. 441,09 cm³, Max. 3477,13 cm³) (siehe Tabelle 13 und Abbildung 8). Eine Normalverteilung liegt nicht vor, sodass die weitere Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test erfolgte: es liegt mit $p = 0,229$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des PTV Mamma vor (siehe Tabelle 14).

Das Volumen des SIB ist im Median in Gruppe A 97,81 cm³ (Min. 27,71 cm³, Max. 681,27 cm³) und in Gruppe B 159,84 cm³ (Min. 38,79 cm³, Max. 349,48 cm³) (siehe Tabelle 13 und Abbildung 8). Auch hier wurde bei nicht vorliegender Normalverteilung die Testung auf statistische Signifikanz mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der SIB ist in Gruppe B, also in der Gruppe mit Clipmarkierung mit $p = 0,002$ signifikant größer als in Gruppe A ohne Clipmarkierung. Dieser Unterschied lässt sich mit einem $p = 0,001$ statistisch signifikant auch im Verhältnis der Volumina SIB/PTV nachweisen, obwohl es für das PTV keinen signifikanten Unterschied gibt (siehe Tabelle 14). Hier liegt der prozentuale Wert von SIB/PTV in Gruppe B höher mit im Median 16,06 % (Min. 8,61 %, Max. 27,15 %) als in Gruppe A mit im Median 12,13 % (Min. 7,62 %, Max. 36,71 %) (siehe Tabelle 13).

Gruppe		PTV [cm ³]	SIB [cm ³]	SIB/PTV [%]
A	N	31	31	31
	Mittelwert	957,67	133,87	13,27
	Median	845,36	97,81	12,13
	Std.-Abweichung	496,64	121,213	5,82
	Minimum	348,67	27,71	7,62
	Maximum	2154,97	681,27	36,71
B	N	31	31	31
	Mittelwert	1137,03	178,49	16,95
	Median	1022,40	159,84	16,06
	Std.-Abweichung	648,98	72,76	5,108
	Minimum	441,09	38,79	8,61
	Maximum	3477,13	349,48	27,15

Tabelle 13. Volumina von PTV und SIB in cm³ und Verhältnis von SIB/PTV in Prozent in den Gruppen A und B.

	PTV [cm ³]	SIB [cm ³]	SIB/PTV [%]
Mann-Whitney-U-Test	395,000	262,000	249,000
Z	-1,204	-3,076	-3,259
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,229	,002	,001

Tabelle 14. Mann-Whitney-U-Test mit den Volumina von PTV und SIB in cm³ und mit dem Verhältnis von SIB/PTV in den Gruppen A und B.

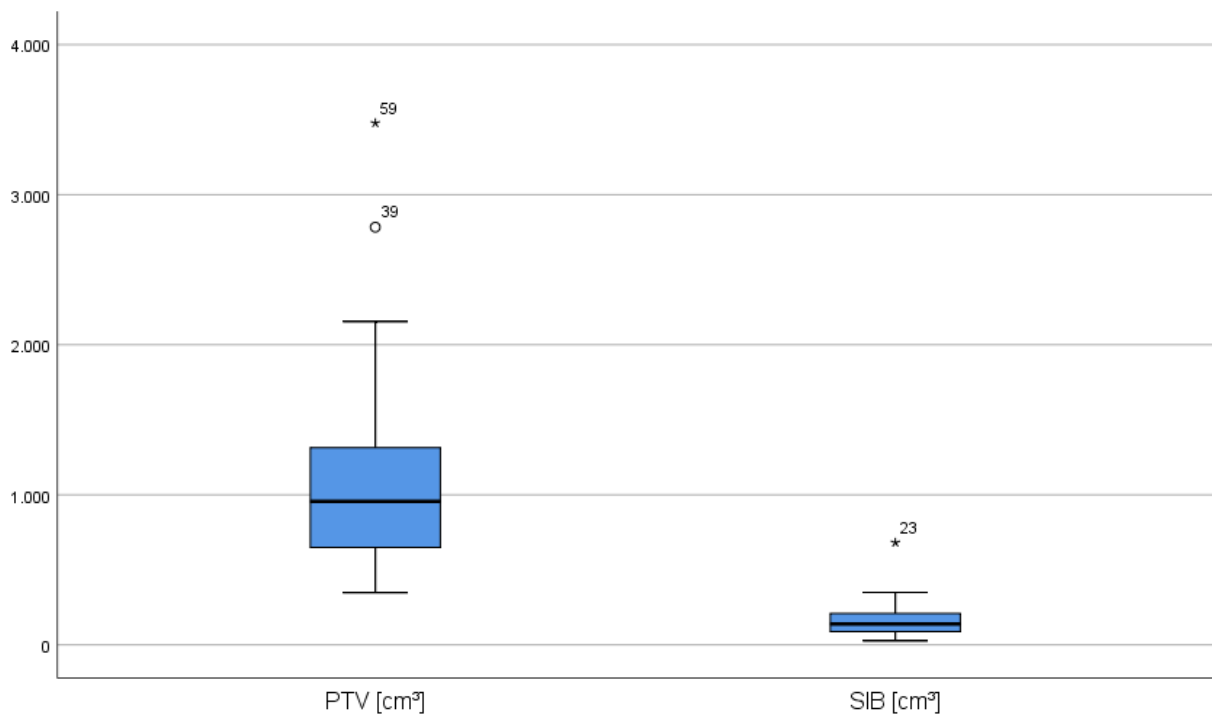


Abbildung 7. Darstellung der Volumina PTV und SIB ohne Unterteilung in die beiden Gruppen A und B (eigene Darstellung).

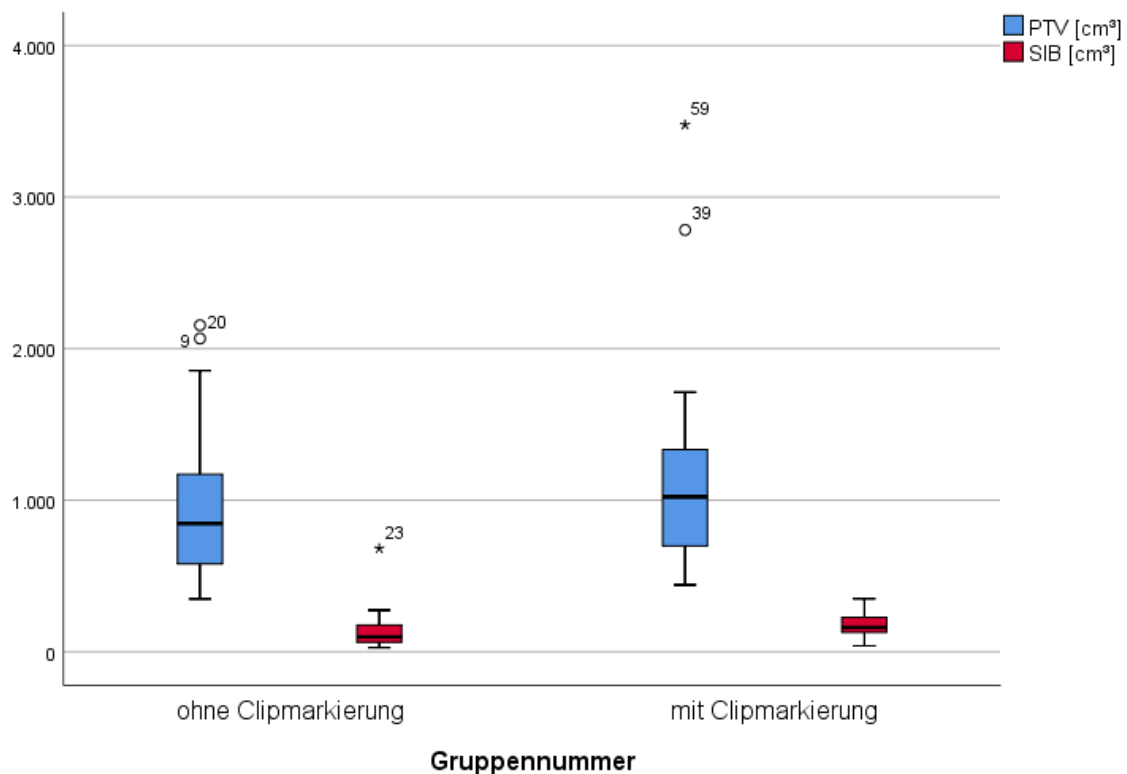


Abbildung 8. Darstellung der Volumina PTV (blau) und SIB (rot) unterteilt nach den Gruppen ohne Clipmarkierung (Gruppe A) und mit Clipmarkierung (Gruppe B) (eigene Darstellung).

3.2 Isodosen

Des Weiteren wurden die Volumina der 100 %-, 95 %- und 90 %-Isodosen des SIB untersucht sowie das Verhältnis dieser Isodosenvolumina zum Volumen des SIB (siehe Tabelle 15 und Abbildung 9). Eine Normalverteilung lag nicht vor, sodass zur Testung auf einen Unterschied zwischen beiden Gruppen A und B der Mann-Whitney-U-Test angewandt wurde.

Bezogen auf die 100 %-Isodose zeigt sich mit $p = 0,005$ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B, in der Gruppe B mit Clipmarkierung ist die 100 %-Isodose mit im Median $97,81 \text{ cm}^3$ signifikant größer als in Gruppe A mit im Median $53,19 \text{ cm}^3$. Bei der 95 %-Isodose ist $p = 0,05$, somit ist diese Isodose in Gruppe B mit im Median $187,14 \text{ cm}^3$ grenzwertig signifikant größer als in Gruppe A mit im Median $134,28 \text{ cm}^3$. Die 90 %-Isodosen zeigen keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,98$) im Gruppenvergleich (siehe Tabelle 16).

Das Verhältnis der 95 %-Isodose zum SIB-Volumen unterscheidet sich zwischen den Gruppen A und B signifikant: in Gruppe A ist das Verhältnis mit median $133,53 \%$ größer als in Gruppe B mit median $109,33 \%$. Im Mann-Whitney-U Test zeigt sich dieser Unterschied mit einem $p = 0,000$ hoch signifikant (siehe Tabelle 16). Dies trifft mit einem $p = 0,000$ auch für das Verhältnis der 90 %-Isodose zum SIB-Volumen zu, in Gruppe A ist das Verhältnis mit median $191,74 \%$ größer als in Gruppe B mit median $161,02 \%$. Hinsichtlich des Verhältnisses der 100 %-Isodose zum SIB-Volumen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B ($p = 0,364$).

Gruppe		100 %- Isodose SIB [cm ³]	100 %- Isodose SIB/SIB [%]	95 %- Isodose SIB [cm ³]	95 %- Isodose SIB/SIB [%]	90 %- Isodose SIB [cm ³]	90 %- Isodose SIB/SIB [%]
A	n	31	31	31	31	31	31
	Mittelwert	89,86	71,75	183,23	140,57	268,98	211,21
	Median	53,19	63,44	134,28	133,53	207,28	191,74
	Std.- Abweichung	93,5	55,17	149,85	45,72	213,31	55,61
	Minimum	9,89	25,77	27,67	94,31	71,21	116,84
	Maximum	484,36	303,25	703,23	330,42	1040,95	389,05
B	n	31	31	31	31	31	31
	Mittelwert	103,59	59,49	205,4	116,46	285,76	166,54
	Median	97,81	59,93	187,14	109,33	282,16	161,02
	Std.- Abweichung	45,25	21,22	91,41	40,25	126,57	58,4
	Minimum	2,94	1,80	56,60	34,79	104,46	64,21
	Maximum	238,84	143,21	468,94	303,06	662,99	423,57

Tabelle 15. Volumina der 100 %-, 95 %- und 90 %-Isodose des SIB in cm³ und das Verhältnis dieser Isodosen zum SIB-Volumen in den Gruppen A und B.

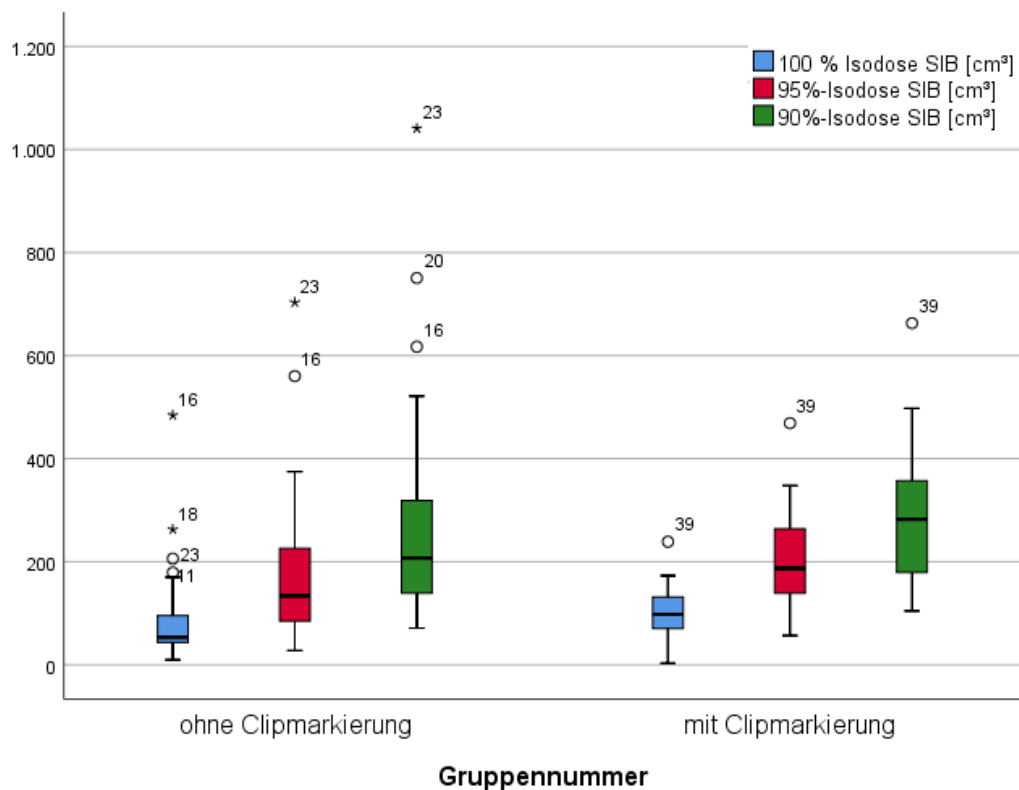


Abbildung 9. Darstellung der 100 %- (blau), der 95 %- (rot) und der 90 %-Isodose (grün) unterteilt nach den Gruppen ohne Clipmarkierung (Gruppe A) und mit Clipmarkierung (Gruppe B) (eigene Darstellung).

	100 %- Isodose SIB [cm³]	100 %- Isodose SIB/SIB [%]	95 %- Isodose SIB [cm³]	95 %- Isodose SIB/SIB [%]	90 %- Isodose SIB [cm³]	90 %- Isodose SIB/SIB [%]
Mann-Whitney- U-Test	282,000	416,000	341,000	210,000	363,000	202,000
Z	-2,795	-,908	-1,964	-3,808	-1,654	-3,921
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,005	,364	,050	,000	,098	,000

Tabelle 16. Mann-Whitney-U-Test mit den Volumina der 100 %-, 95 %- und 90 %-Isodosen des SIB in cm³ und das Verhältnis dieser Isodosen zum SIB-Volumen in den Gruppen A und B.

3.3 Volumina aufgeteilt nach Bestrahlungstechnik

Die Volumina von SIB, PTV, der 90 %-, 95 %- und der 100 %-Isodosen des SIB sowie das Verhältnis dieser Isodosenvolumina zum SIB-Volumen aufgeteilt nach angewandter Bestrahlungstechnik (VMAT oder 3D-Technik) sind in Tabelle 17 dargestellt. Eine Normalverteilung lag nicht vor, sodass zur Testung auf einen Unterschied zwischen den Gruppen mit VMAT und 3D-Technik der Mann-Whitney-U-Test gewählt wurde (siehe Tabelle 18).

Hinsichtlich der Bestrahlungstechnik gibt es mit $p = 0,475$ für die 100 %-Isodose, mit $p = 0,902$ für die 95 %-Isodose und mit $p = 0,560$ für die 90 %-Isodose keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 18).

Im Verhältnis des Volumens der 100 %-Isodose zum SIB-Volumen liegt mit $p = 0,141$ kein signifikanter Unterschied zwischen 3D-Technik und VMAT vor. Im Vergleich des Verhältnisses des Volumens der 95 %- und der 90 %-Isodose zum SIB-Volumen zeigt sich jeweils mit einem $p = 0,000$ ein statistisch signifikanter Unterschied. Das Volumen der 95 %-Isodose im Verhältnis zum SIB-Volumen der VMAT-Pläne ist im Median mit 102,79 % kleiner als das der 3D-Pläne mit im Median 130,7 %. Gleiches gilt für das Volumen der 90 %-Isodose im Verhältnis zum SIB-Volumen, es liegt bei den VMAT-Plänen im Median mit 137,26 % unter dem der 3D-Pläne mit im Median 189,71 % (siehe Tabellen 17 und 18).

Bestrahlungstechnik		SIB [cm ³]	SIB/PTV [%]	100%-Isodose SIB [cm ³]	100%-Isodose SIB/SIB [%]	95%-Isodose SIB [cm ³]	95%-Isodose SIB/SIB [%]	90%-Isodose SIB [cm ³]	90%-Isodose SIB/SIB [%]
3D- Technik (n = 47)	Mittelwert	148,09	14,21	97,63	69,51	199,00	138,14	288,09	206,41
	Median	130,97	12,85	76,22	62,51	163,42	130,7	241,55	189,71
	Std.- Abweichung	107,00	5,68	80,28	46,66	132,70	45,85	187,15	58,24
	Minimum	27,71	7,62	9,89	25,77	27,67	83,61	71,21	142,26
	Maximum	681,27	36,71	484,36	303,25	703,23	330,42	1040,95	423,57
VMAT (n = 15)	Mittelwert	181,55	17,93	93,92	53,46	179,63	98,36	243,76	133,94
	Median	167,56	16,04	97,81	55,77	172,72	102,79	227,00	137,26
	Std.- Abweichung	80,66	5,14	46,27	17,05	91,64	20,07	124,35	27,09
	Minimum	62,21	9,38	2,94	1,80	56,60	34,79	94,42	64,21
	Maximum	326,33	27,15	159,95	72,31	300,11	123,06	427,63	167,59

Tabelle 17. Volumina der 100 %-, 95 %- und 90 %-Isodose des SIB in cm³ und das Verhältnis dieser Isodosen zum SIB-Volumen in Prozent aufgeteilt nach Bestrahlungstechnik (3D-Technik und VMAT).

	100 %- Isodose SIB [cm³]	100 %- Isodose SIB/SIB [%]	95 %- Isodose SIB [cm³]	95 %- Isodose SIB/SIB [%]	90 %- Isodose SIB [cm³]	90 %- Isodose SIB/SIB [%]
Mann-Whitney-U-Test	309,000	263,000	345,000	64,000	317,000	39,000
Z	-,715	-1,471	-,123	-4,742	-,584	-5,153
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,475	,141	,902	,000	,560	,000

Tabelle 18. Mann-Whitney-U-Test mit den Volumina der 100 %-, 95 %- und 90 %-Isodosen des SIB in cm³ und dem Verhältnis dieser Isodosen zum SIB-Volumen aufgeteilt nach Bestrahlungstechnik (3D-Technik und VMAT).

3.4 Volumina aufgeteilt nach konturierenden Radioonkologen

Betrachtet man die Volumina von PTV, SIB und das Verhältnis PTV/SIB aufgeteilt nach den beiden Radioonkologen, so scheint es im Median einen Unterschied zwischen den konturierenden Fachärzten zu geben: Radioonkologe 1 mit einem medianen SIB-Volumen von 167,56 cm³ und Radioonkologe 2 mit einem medianen SIB-Volumen von 116,13 cm³ (siehe Tabelle 19). Bei nicht vorliegender Normalverteilung erfolgte die weitere Untersuchung mit dem Mann-Whitney-U-Test (siehe Tabelle 20). Hiermit lässt sich mit $p = 0,026$ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Radioonkologen hinsichtlich des SIB-Volumens nachweisen, das SIB-Volumen ist bei Radioonkologe 1 signifikant größer als bei Radioonkologe 2, auch das Verhältnis SIB/PTV ist bei Radioonkologe 1 größer mit median 16,41 % als bei Radioonkologe 2 mit median 12,56 % ($p = 0,000$). Hinsichtlich des PTV-Volumens gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,704$).

			PTV [cm ³]	SIB [cm ³]	SIB/PTV [%]
RO 1	N	Gültig	25	25	25
	Mittelwert		1015,75	188,63	18,38
	Median		972,46	167,56	16,41
	Std.-Abweichung		411,63	121,79	6,311
	Minimum		387,82	57,16	9,49
	Maximum		1855,60	681,27	36,71
RO 2	N	Gültig	37	37	37
	Mittelwert		1068,70	134,26	12,90
	Median		905,63	116,13	12,56
	Std.-Abweichung		675,46	79,99	4,11
	Minimum		348,67	27,71	7,62
	Maximum		3477,13	349,48	24,47

Tabelle 19. Volumina von PTV und SIB in cm³ und Verhältnis von SIB/PTV betrachtet nach den konturierenden Radioonkologen RO 1 und RO 2.

	PTV [cm ³]	SIB [cm ³]	SIB/PTV [%]
Mann-Whitney-U-Test	436,0	307,0	189,0
Wilcoxon-W	1139,0	1010,000	892,0
Z	-,380	-2,231	-3,925
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,704	,026	,000

Tabelle 20. Mann-Whitney-U Test mit den Volumina PTV und SIB und dem Verhältnis SIB/PTV betrachtet nach den konturierenden Radioonkologen.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Volumina

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich durch die Einführung der Clipmarkierung eine Vergrößerung des absoluten und des relativen SIB-Volumens.

Im Gegensatz hierzu zeigte sich in der Arbeit von Ebner et al. im Vergleich von geclippten zu nicht-geclippten Patientinnen eine Verkleinerung des Boostvolumens bei geclipptem Tumorbett und gleichzeitig gesteigerter Treffgenauigkeit des ehemaligen Tumorbettes, also eine Verringerung des sogenannten Geographic Miss (78).

Bei den Patientinnen ohne Clipmarkierung wurde der Boost nach Operationsbericht, Kenntnis über die präoperative Tumoralage anhand der Beschreibung und anhand von Bildgebung (Mammographie und falls vorhanden CT Thorax) sowie sichtbaren postoperativen Veränderungen in der Bestrahlungsplanungscomputertomographie konturiert.

Hansen und Benda verglichen Boostvolumina, die teils klinisch anhand der Narben und teils nach CT konturiert wurden. In beiden Arbeiten zeigte sich der mittels CT konturierte Boost dem klinisch bestimmten Boost überlegen hinsichtlich des Geographic Miss (82,93). In der Arbeit von Hunter lag bei 46 % der nicht-geclippten Patientinnen ein totaler und bei 22 % ein teilweiser Geographic Miss des Tumorbettes vor (94). Wenn also davon auszugehen ist, dass ohne Clip ein gewisser Geographic Miss vorliegt, kann dies eine Erklärung für die Vergrößerung des Boostvolumens durch die Einführung der Clipmarkierung sein – was ohne Clips nicht sicher lokalisierbar ist, ist auch zur Volumenbestimmung nicht absolut aussagekräftig.

Die Überlegung, Clips könnten postoperativ wandern, z.B. im Rahmen der Seromrückbildung und somit das ehemalige Tumorbett vergrößern, wird in den Arbeiten von Topolnjak und Coles nicht gestützt. Topolnjak untersuchte das mögliche Migrationsverhalten von Clips während der Bestrahlung der Mamma mit SIB in 28 Fraktionen durch die im Rahmen der Bestrahlung regelmäßig durchgeführten Computertomographien (sowohl zur Bestrahlungsplanung als auch zur Lagerungskontrolle während der Strahlentherapie). Hier zeigte sich, dass Clips zwar 1-2 mm wandern können, jedoch fest am Gewebe haften und sich bei Bewegung radial Richtung Mitte des Tumorbettes hinbewegen, wobei das Zentrum des Tumorbettes konstant bleibt (81). In der Arbeit von Coles zeigte sich keine signifikante

Lageänderung der Clips, allerdings waren bei 73 % der Patientinnen Clips essentiell zur Identifikation des Tumorbettes, bei den übrigen 27 % waren postoperative Veränderungen ausreichend (83). Eine signifikante Lageänderung der Clips nach deren Einbringung als Erklärung für das vergrößerte SIB-Volumen bei den Patientinnen mit Clips scheint also unwahrscheinlich.

Bei den Patientinnen mit Clipmarkierung wurden diese im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht als Außengrenzen des Zielvolumens für den Boost genutzt, sondern es wurde ein Margin von 20 mm auf sie gerechnet. Die um die Clips so entstandenen Volumina wurden verbunden und interpoliert. Zudem wurden postoperative Veränderungen in den Boost miteinschlossen. Ein Erklärungsansatz für die Vergrößerung des Boostvolumens ist, dass auch die exzentrischen Anteile der Kugel mit dem Clip als Mittelpunkt in das Zielvolumen miteinbezogen wurden, wenn keine postoperativen Veränderungen vorlagen. Ein anderer ist die Verwendung eines 20 mm Margins auf die Clips bei pT1 Tumoren, so ist der Margin selbst größer als der Tumor. Dies kann als deutliche Überschätzung des Tumorbettes und damit als Übertherapie kritisiert werden. Andererseits kommt es darauf an, wo das Gewebe, das präoperativ mit dem Tumor Kontakt hatte, zu liegen kommt. Das höchste Rezidivrisiko besteht im 2 cm Radius des ehemaligen Tumorbettes (63). Je nach Operationstechnik kann es durchaus sein, dass Gewebe, welches präoperativ nur wenige mm auseinander lag postoperativ mehrere cm voneinander entfernt liegt.

In der Arbeit von de Freitas wurden andere Margins auf die Clips für die Planung des Boosts verwendet: 10 mm für zwei oder mehr Clips, 20 mm für nur einen Clip, zusätzlich wurden radiologische Veränderungen in das Boostvolumen miteingeschlossen (95). In der vorliegenden Arbeit wurde ein Margin von 20 mm auf die Clips gelegt, also mehr als in der Arbeit von de Freitas; jedoch gibt es hier keine klare Empfehlung.

Ippolito zeigte, dass eine Anzahl von mindestens sechs Clips die Genauigkeit des Zielvolumens bei einer Teilbrustbestrahlung steigert (79). Dies deckt sich mit der Empfehlung von Kirby, 5 bis 6 Clips zur Delineation des Boosts zu verwenden, da hierdurch der Geographic Miss gesenkt wird. Bei dieser Anzahl an Clips schien ein 10-15 mm CTV Margin ausreichend, wobei das PTV erstellt wurde, indem auf das CTV nochmals ein 10 mm Margin gelegt wurde bis maximal 5 mm unterhalb der Haut. In

dieser Studie wurden die Clips teilweise bis völlig ausgeblendet (0-6 Clips) und dann in den verschiedenen „Ausblendungsvarianten“ vier unterschiedlichen Radioonkologen zum Konturieren vorgelegt. Es wurden 10 Patientinnen ausgewertet mit dem Ergebnis, dass das Volumen des Boosts mit der Anzahl der Clips zunahm. Zudem gab es Unterschiede zwischen den konturierenden Radioonkologen (80). Dies deckt sich mit den vorliegenden Studienergebnissen aus Amberg, auch hier zeigen sich Unterschiede zwischen den konturierenden Radioonkologen und das SIB-Volumen vergrößerte sich durch die Einführung der Clipmarkierung. Hierfür gibt es letztlich unterschiedliche Interpretationen: zum einen kann durch die Einführung der Clipmarkierung mit den angewandten Konturierungskriterien eine Übertherapie stattfinden. Dagegen sprechen jedoch die oben genannten Studien bis auf eine, in welcher eine Verkleinerung des Boostvolumens durch Clipmarkierung explizit beschrieben ist. Wahrscheinlicher ist, dass vor Einführung der Clipmarkierung eine Untertherapie bei gegebenenfalls gleichzeitig vorliegendem Geographic Miss stattgefunden hat.

Anhand der vorliegenden Daten ist der onkologische Endpunkt, also die Lokalrezidivrate nicht ausgewertet, da zum einen der Nachbeobachtungszeitraum und zum anderen die Patientenzahl zu gering sind. Hierzu wäre eine größere Studie mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum sinnvoll, in der die Lokalrezidivrate von Brustkrebspatientinnen untersucht wird, die einen Boost auf das ehemalige Tumorbett erhielten, der teilweise mit und teilweise ohne Clips konturiert wurde.

Eine durch diese Studie nicht beantwortete Frage ist, wie Clips gewertet werden sollten, die weit von den anderen Clips entfernt liegen. Praktisch wird in der Strahlentherapie Amberg in diesem Fall ein individuelles Vorgehen gewählt. Prinzipiell ist hierbei, sofern möglich, eine Besprechung mit dem Operateur und die Sichtung der präoperativen Mammographie sinnvoll. Beispielsweise kann es sich um einen vorbestehenden Clip bei Zustand nach voran gegangenem Mammakarzinom handeln.

4.2 Diskussion der Bestrahlungstechnik in Zusammenhang mit den Volumina

Das Volumen der 95 %-Isodose des SIB im Verhältnis zum konturierten SIB-Volumen ist in dieser Arbeit bei den Patientinnen mit Clipmarkierung und bei den Patientinnen, die mit VMAT Technik bestrahlt wurden, kleiner als bei den Patientinnen ohne Clips

und bei Patientinnen, die in 3D-Technik bestrahlt wurden. Es liegt näher am konturierten SIB-Volumen. Es wurde nicht quantifiziert, inwieweit eine Überschneidung der Volumina der 95 %-Isodose und des SIB vorlag. Da dies jedoch eines der wichtigsten Kriterien bei der Planabnahme ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Planqualität hinsichtlich des SIB bei den Patientinnen mit Clip und bei den Patientinnen, die in VMAT Technik bestrahlt wurden, höher ist. Da in der vorliegenden Arbeit in der Gruppe mit Clipmarkierung mehr VMAT Technik angewandt wurde als in der Gruppe ohne Clipmarkierung, kann es durchaus sein, dass nicht die Clips sondern der höhere Anteil an VMAT Technik zur höheren Übereinstimmung des Volumens der 95 %-Isodose mit dem SIB-Volumen in der Gruppe mit Clipmarkierung führte.

In der Arbeit von Donovan zeigte die IMRT Bestrahlung einen Vorteil gegenüber der 3D-Bestrahlung hinsichtlich der Fibrose-Rate nach 5 Jahren. Als Erklärung wird eine in der Studie beobachtete höhere Dosishomogenität und eine bessere Konformalität der IMRT Technik im Vergleich zur 3D-Technik gesehen (66). McDonald zeigte eine gute Herzschonung bei linksseitigem Brustkrebs bei IMRT Technik mit SIB mit exzellenter lokaler Kontrolle sowie gutem kosmetischen Ergebnis nach 3 Jahren (96). In einer weiteren Studie zeigte sich zudem kein Unterschied hinsichtlich der Lokalrezidivrate, des Gesamtüberlebens und der Sekundärmalignomrate über einen Nachbeobachtungszeitraum von 7 Jahren im Vergleich von 3D- und IMRT Technik bei niedrigen Akutnebenwirkungen in der IMRT-Gruppe (97). Pignol zeigte eine verminderte Rate an Grad II Radiodermatitis durch die Anwendung von IMRT im Vergleich zu 3D-Technik, auch die Konformalität der Bestrahlungspläne war größer (98).

In der Empfehlung der DEGRO zur IMRT von 2018 wird darauf hingewiesen, dass die VMAT meist einen höheren Niedrigdosisbereich als die 3D-Technik generiert; dies ist wiederum mit erhöhten Sekundärmalignomraten assoziiert, wobei dies auf Berechnungen von Krebswahrscheinlichkeiten auf Basis von Plänen hervorgeht (99–101). Langzeitdaten hierzu liegen bislang noch nicht vor (65). Eine Weiterentwicklung können Hybridtechniken aus VMAT und IMRT oder 3D-Technik darstellen, welche es erlauben, die Konformalität bei gleichzeitiger Reduktion des Niedrigdosisbereiches weiter zu steigern (102–104). Eine eindeutige Empfehlung, ob zur Bestrahlung der Mamma 3D- oder IMRT/VMAT Technik genutzt werden sollte, gibt es nicht. Es sollte

eine individuelle Entscheidung basierend auf der Anatomie der Patientin getroffen werden (105).

Eine in dieser Arbeit nicht zu beantwortende Frage ist, ob Patientinnen mit einem größeren SIB höhere Fibroseraten haben und wenn ja, inwieweit sich dies in der Lebensqualität der Patientinnen niederschlägt.

Ob die Wahl der Technik (3D-Technik vs. VMAT/IMRT) - einen Einfluss auf den onkologischen Outcome, also die Rezidiv- und Metastasierungsrate hat, ist bislang nicht geklärt. Bei der 3D-Technik wird mehr Dosis in der Axilla appliziert als durch einen VMAT Plan, es findet also in gewissen Umfang zumeist eine Mitbehandlung des axillären Lymphabflusses statt. Ob dies eine Übertherapie ist oder zur Senkung der Rezidivrate durch die Strahlentherapie mit beiträgt, wäre eine spannende Frage für weitere Untersuchungen.

5. Zusammenfassung

Standardtherapie des brusterhaltend resezierten Mammakarzinoms ist die adjuvante Strahlentherapie. Nach Risikoklassifikation besteht bei einem Teil der Patientinnen die Indikation zum Boost der ehemaligen Tumorregion. Zur Delineation des Boostvolumens ist die bestmögliche Kenntnis der Tumorbettlokalisation Voraussetzung, insbesondere bei Anwendung rekonstruktiver Operationstechniken (1). Am Brustzentrum des Klinikums St. Marien Amberg wurde im Jahr 2015 die obligate intraoperative 3D-Clipmarkierung im Rahmen der brusterhaltenden Resektion zur Boost bzw. SIB Planung implementiert. Ob es hierdurch zu einer Änderung der konturierten SIB-Volumina kam, wurde in dieser Arbeit untersucht.

Durch die Einführung der 3D-Clipmarkierung zeigt sich in diesem Kollektiv eine statistisch signifikante Vergrößerung des SIB-Volumens von median 97,81 cm³ in der Gruppe ohne Clipmarkierung auf median 159,84 cm³ in der Gruppe mit Clipmarkierung. Das Verhältnis des SIB-Volumens zum konturierten Volumen der Mamma vergrößerte sich signifikant von median 12,13 % in der Gruppe ohne Clipmarkierung auf median 16,06 % in der Gruppe mit Clipmarkierung. Ein statistisch signifikanter Unterschied im konturierten Volumen der Mamma zwischen den beiden Gruppen ist nicht nachweisbar. Ob es nach Einführung der Clipmarkierung zu einer Überschätzung des Tumorbettes kam oder ob vor Einführung der Clipmarkierung eine regelhafte Unterschätzung des Tumorbettes stattfand, ist im Rahmen dieser Planungsstudie nicht beantwortbar, jedoch zeigt sich im untersuchten Kollektiv mit gleichbleibenden konturierenden Strahlentherapeuten ein signifikanter Unterschied. Dies stützt die in der S3-Leitlinie ausgesprochene Empfehlung zur Clipmarkierung.

Das Verhältnis des Volumens 95 %-Isodose des SIB zum SIB-Volumen ist bei den VMAT Plänen signifikant kleiner mit median 102,79 % als bei den 3D-Plänen mit median 130,7 % und liegt somit näher am konturierten SIB-Volumen. Die Überschneidung des Volumens der 95 %-Isodose des SIB und des SIB-Volumens wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht, jedoch kann der reine Volumenunterschied auf eine höhere Konformalität der VMAT Pläne hinweisen.

Onkologische Ergebnisse wurden in dieser Arbeit nicht ausgewertet. Der mögliche Einfluss der Clipmarkierung auf das onkologische Therapieergebnis stellt einen interessanten Ansatz für weitere Studien.

6. Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. UICC und TNM Stadien (34)	10
Tabelle 2. Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms nach der St. Gallen Klassifikation nach Coates et al. (ÖR = Östrogenrezeptor, PgR = Progesteronrezeptor) (44).....	12
Tabelle 3. Gruppen A und B unterteilt nach Seitenlokalisation.....	29
Tabelle 4. Tumorstadien in den Gruppen A und B.....	29
Tabelle 5. Gruppen A und B aufgeteilt nach Radioonkologen	30
Tabelle 6. Einzeldosis SIB in Gray in den Gruppen A und B.....	31
Tabelle 7. Gesamtdosis SIB in Gray in den Gruppen A und B.....	31
Tabelle 8. Einzeldosis sequentieller Boost in Gray in den Gruppen A und B.....	31
Tabelle 9. Gesamtdosis sequentieller Boost in Gray in den Gruppen A und B.....	31
Tabelle 10. Fraktionen sequentieller Boost in den Gruppen A und B.....	32
Tabelle 11. Bestrahlungstechnik (3D-Technik und VMAT) in den Gruppen A und B..	32
Tabelle 12. Toxizität bei Therapieabschluss in den Gruppen A und B.....	33
Tabelle 13. Volumina von PTV und SIB in cm ³ und Verhältnis von SIB/PTV in Prozent in den Gruppen A und B.....	35
Tabelle 14. Mann-Whitney-U-Test mit den Volumina von PTV und SIB in cm ³ und mit dem Verhältnis von SIB/PTV in den Gruppen A und B.....	35
Tabelle 15. Volumina der 100 %-, 95 %- und 90 %-Isodose des SIB in cm ³ und das Verhältnis dieser Isodosen zum SIB-Volumen in den Gruppen A und B.....	38
Tabelle 16. Mann-Whitney-U-Test mit den Volumina der 100 %-, 95 %- und 90 %-Isodosen des SIB in cm ³ und das Verhältnis dieser Isodosen zum SIB-Volumen in den Gruppen A und B.....	39
Tabelle 17. Volumina der 100 %-, 95 %- und 90 %-Isodose des SIB in cm ³ und das Verhältnis dieser Isodosen zum SIB-Volumen in Prozent aufgeteilt nach Bestrahlungstechnik (3D-Technik und VMAT).....	41

Tabelle 18. Mann-Whitney-U-Test mit den Volumina der 100 %-, 95 %- und 90 %-Isodosen des SIB in cm ³ und dem Verhältnis dieser Isodosen zum SIB-Volumen aufgeteilt nach Bestrahlungstechnik (3D-Technik und VMAT).....	42
Tabelle 19. Volumina von PTV und SIB in cm ³ und Verhältnis von SIB/PTV betrachtet nach den konturierenden Radioonkologen RO 1 und RO 2.....	43
Tabelle 20. Mann-Whitney-U Test mit den Volumina PTV und SIB und dem Verhältnis SIB/PTV betrachtet nach den konturierenden Radioonkologen.....	43

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schematische Zeichnung Mamma rechts mit Einteilung in Quadranten (eigene Darstellung).....	13
Abbildung 2. Bestrahlungsplanungs-CT Canon Aquilion LB (links) und Linearbeschleuniger Linac Synergy Elekta mit XVI R2.1 mit Breaststep (rechts) (eigene Photographie).....	18
Abbildung 3. Isodosendarstellung anhand eines Bestrahlungsplanes einer Mamma mit SIB in Zangentechnik: PTV Mamma (rot), PTV SIB (blau), Isodosendarstellung am Rand mit Dosis und Farbe: 100 %-Isodose entspricht 6300 cGy (rot), 95 %-Isodose entspricht 5985 cGy (gelb), 105 %-Isodose entspricht 6741 cGy (orange) (eigene Darstellung).....	19
Abbildung 4. Exemplarisches Dosis-Volumen-Histogramm eines Bestrahlungsplanes Mamma rechts mit SIB: die rote Linie stellt die Dosis im PTV Mamma dar, die blaue Linie stellt die Dosis im PTV SIB dar, die türkise Linie entspricht der Lunge rechts, die grüne Linie entspricht der Mamma links (eigene Darstellung).....	20
Abbildung 5. Beispiel Unterschied Atemmittellage (oben) und Inspirationstechnik in der Phase der tiefen Inspiration (unten) an einer Patientin: Vergrößerter Abstand Herz-Thoraxwand mit rotem Pfeil gekennzeichnet (eigene Darstellung).....	21
Abbildung 6. Exemplarische PTV Mamma (rot) und SIB (blau) mit Clips in situ (gelb markiert) (eigene Darstellung).....	25
Abbildung 7. Darstellung der Volumina PTV und SIB ohne Unterteilung in die beiden Gruppen A und B (eigene Darstellung).....	36

Abbildung 8. Darstellung der Volumina PTV (blau) und SIB (rot) unterteilt nach den Gruppen ohne Clipmarkierung (Gruppe A) und mit Clipmarkierung (Gruppe B) (eigene Darstellung)..... 36

Abbildung 9. Darstellung der 100 %- (blau), der 95 %- (rot) und der 90 %-Isodose (grün) unterteilt nach den Gruppen ohne Clipmarkierung (Gruppe A) und mit Clipmarkierung (Gruppe B) (eigene Darstellung)..... 39

6.3 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BET	brusterhaltende Tumorresektion
BRCA	BReast CAncer
bzw.	beziehungsweise
CISH	Chromogene in-situ-Hybridisierung
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	clinical target volume (auf Deutsch: klinisches Zielvolumen)
DCIS	ductal carcinoma in situ (auf Deutsch: duktales Karzinom in situ)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ED	Einzeldosis
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G	Grading
GD	Gesamtdosis
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray
Her2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
i.v.	intravenös
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements (auf Deutsch: internationale Kommission für Strahlungseinheiten und Messung)
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IORT	intraoperative Radiotherapie
IRS	Immunreaktiver Score
LAG	Lymphabflussgebiet
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MLC	Multileaf Kollimatoren

MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
MVZ	medizinisches Versorgungszentrum
n	Anzahl
NST	No Special Type
ÖR	Östrogenrezeptor
p.o.	peroral
PgR	Progesteronrezeptor
PTV	planning target volume (Planungszielvolumen)
R	Resektionsstatus
RO	Radioonkologe
RT	Radiotherapie
SIB	simultan integrierter Boost
SLN	sentinel lymph node (Wächterlymphknoten)
Std.-Abweichung	Standardabweichung
TNM	Tumorklassifikation nach Tumor (T), Lymphknoten (N) und Metastasen (M)
UICC	Union internationale contre le cancer (auf Deutsch: Internationale Vereinigung gegen Krebs)
VMAT	volumetric modulated arc therapy (auf Deutsch: volumenmodulierte Rotationsbestrahlung)
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

7. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie), editor. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4 AWMF Registernummer: 032-045OL; 2021 [cited 2021 Sep 2]. 467 p.
2. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266–73. doi:10.1016/S1470-2045(14)71221-5 Cited in: PubMed; PMID 25637340.
3. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382–7. doi:10.1200/JCO.2012.45.2615 Cited in: PubMed; PMID 23690420.
4. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivetto IA. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(10):963–70. doi:10.1056/NEJMoa040595 Cited in: PubMed; PMID 15342804.
5. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087–106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7 Cited in: PubMed; PMID 16360786.
6. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for

- 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707–16. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2 Cited in: PubMed; PMID 22019144.
7. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1086–94. doi:10.1016/S1470-2045(13)70386-3 Cited in: PubMed; PMID 24055415.
 8. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, Haviland J, Bentzen S, Owen R. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol*. 2005;75(1):9–17. doi:10.1016/j.radonc.2005.01.005 Cited in: PubMed; PMID 15878095.
 9. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M, Hart G, Bartelink H. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol*. 2007;82(3):265–71. doi:10.1016/j.radonc.2006.09.014 Cited in: PubMed; PMID 17126434.
 10. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3259–65. doi:10.1200/JCO.2007.11.4991 Cited in: PubMed; PMID 17577015.
 11. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mamelle N, Gérard JP. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):963–8. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.963 Cited in: PubMed; PMID 9060534.

12. Aly, Moamen M O M, Abo-Madyan Y, Jahnke L, Wenz F, Glatting G. Comparison of breast sequential and simultaneous integrated boost using the biologically effective dose volume histogram (BEDVH). *Radiat Oncol.* 2016;1116. doi:10.1186/s13014-016-0590-1 Cited in: PubMed; PMID 26830843.
13. Jones HA, Antonini N, Hart AAM, Peterse JL, Horiot J-C, Collin F, Poortmans PM, Oei SB, Collette L, Struikmans H, Van den Bogaert, Walter F, Fourquet A, Jager JJ, Schinagl DAX, Wárlám-Rodenhuis CC, Bartelink H. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(30):4939–47. doi:10.1200/JCO.2008.21.5764 Cited in: PubMed; PMID 19720914.
14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492 Cited in: PubMed; PMID 30207593.
15. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(10):1495–506. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0535 Cited in: PubMed; PMID 26359465.
16. Prien P. Wie häufig ist Brustkrebs? [Internet]. Scharl A, Lux M, Fehm T. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs-definition-und-haeufigkeit.html>
17. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut. Brustkrebs [Internet]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html. 2019 [updated 2019 Dec 17]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html
18. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut. Krebs gesamt [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 17]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html

19. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut. Krebs - Darmkrebs [Internet] [cited 2021 Mar 30];2021. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html
20. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut. Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom) [Internet]. 2021 [updated 2021 Mar 30; cited 2021 Mar 30]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html
21. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, Shi W, Jiang J, Yao P-P, Zhu H-P. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97. doi:10.7150/ijbs.21635 Cited in: PubMed; PMID 29209143.
22. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651–72. doi:10.1097/GRF.0000000000000239 Cited in: PubMed; PMID 27681694.
23. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi O-P, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117–30. doi:10.1086/375033 Cited in: PubMed; PMID 12677558.
24. Kaur RP, Vasudeva K, Kumar R, Munshi A. Role of p53 Gene in Breast Cancer: Focus on Mutation Spectrum and Therapeutic Strategies. *Curr Pharm Des*. 2018;24(30):3566–75. doi:10.2174/1381612824666180926095709 Cited in: PubMed; PMID 30255744.
25. Moyer VA. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):271–81. doi:10.7326/M13-2747 Cited in: PubMed; PMID 24366376.

26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer: Clinical guidelines [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>
27. Aiello EJ, Buist DSM, White E, Seger D, Taplin SH. Rate of breast cancer diagnoses among postmenopausal women with self-reported breast symptoms. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(6):408–15. doi:10.3122/jabfm.17.6.408 Cited in: PubMed; PMID 15575032.
28. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, Massat N, Duffy S, Lynge E, Paci E. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 114–25. doi:10.1258/jms.2012.012078 Cited in: PubMed; PMID 22972807.
29. World Health Organization. WHO Position Paper on Mammography Screening. Geneva; 2014. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. eng.
30. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194–220. doi:10.1093/annonc/mdz173 Cited in: PubMed; PMID 31161190.
31. Phi X-A, Saadatmand S, Bock GH de, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, Riedl CC, Trop I, Hooning MJ, Mandel R, Santoro F, Kwan-Lim G, Helbich TH, Tilanus-Linthorst MMA, van den Heuvel, Edwin R, Houssami N. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer*. 2016;114(6):631–7. doi:10.1038/bjc.2016.32 Cited in: PubMed; PMID 26908327.
32. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, Geller BM, Abraham LA, Taplin SH, Dignan M, Cutter G, Ballard-Barbash R. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med*. 2003;138(3):168–75. doi:10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00008 Cited in: PubMed; PMID 12558355.

33. Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP, Halladay C, Lau J, Trikalinos TA. Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions: An Update to the 2009 Report. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Sep. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. eng.
34. Christian Wittekind, Wiley-VCH. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 2020th ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2020. 313 p.
35. Schnitt SJ, Lakhani SR, Ellis IO. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. 242 p. (World Health Organization Classification of tumours; vol. v.No. 4). eng.
36. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403–10. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x Cited in: PubMed; PMID 1757079.
37. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. 356 p. (World Health Organization Classification of tumours; vol. 2).
38. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, Denkert C, Ellis MJ, Fineberg S, Flowers M, Kreipe HH, Laenkholm A-V, Pan H, Penault-Llorca FM, Polley M-Y, Salgado R, Smith IE, Sugie T, Bartlett JMS, McShane LM, Dowsett M, Hayes DF. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2020. doi:10.1093/jnci/djaa201 Cited in: PubMed; PMID 33369635.
39. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, Ortmann O. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(2):539–52. doi:10.1007/s10549-013-2560-8 Cited in: PubMed; PMID 23674192.
40. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, Hammond EH, Kuderer NM, Liu MC, Mennel RG, van Poznak C, Bast RC, Hayes DF. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*.

- 2016;34(10):1134–50. doi:10.1200/JCO.2015.65.2289 Cited in: PubMed; PMID 26858339.
41. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1474–81. doi:10.1200/JCO.1999.17.5.1474 Cited in: PubMed; PMID 10334533.
 42. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FCG, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784–95. doi:10.1200/JCO.2009.25.6529 Cited in: PubMed; PMID 20404251.
 43. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):241–56. doi:10.5858/arpa.2013-0953-SA Cited in: PubMed; PMID 24099077.
 44. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533–46. doi:10.1093/annonc/mdv221 Cited in: PubMed; PMID 25939896.
 45. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, El-Eid S, Hammond MEH, Lyman GH, Mason G, Newman LA. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American

- Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1502–6. doi:10.1200/JCO.2014.55.1572 Cited in: PubMed; PMID 24711553.
46. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, Klimberg S, Chavez-MacGregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson PL, Morrow M. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):553–64. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.11.012 Cited in: PubMed; PMID 24521674.
 47. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong J-H, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233–41. doi:10.1056/NEJMoa022152 Cited in: PubMed; PMID 12393820.
 48. Janni W, Gerber B, Sommer H, Untch M, Krause A, Dian D, Runnebaum I, Rack B, Friesen K. Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2005;102(41).
 49. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg*. 1994;18(1):63–9. doi:10.1007/BF00348193 Cited in: PubMed; PMID 8197778.
 50. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):561–4. doi:10.1200/JCO.2016.71.0947 Cited in: PubMed; PMID 27937089.
 51. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687–717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0 Cited in: PubMed; PMID 15894097.
 52. Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF, Trudeau ME. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical

- practice guideline. *Curr Oncol*. 2015;22(Suppl 1):S67-81.
doi:10.3747/co.22.2320 Cited in: PubMed; PMID 25848340.
53. Ibrahim EM, Al-Hajeili MR, Bayer AM, Abulkhair OA, Refae AA. Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *Med Oncol*. 2017;34(7):131. doi:10.1007/s12032-017-0986-2 Cited in: PubMed; PMID 28620883.
 54. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432–44.
doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5 Cited in: PubMed; PMID 22152853.
 55. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1431–9. doi:10.1200/JCO.2003.09.081 Cited in: PubMed; PMID 12668651.
 56. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Med Oncol*. 2012;29(2):503–10. doi:10.1007/s12032-011-9897-9 Cited in: PubMed; PMID 21400217.
 57. Sedlmayer F, Sautter-Bühl M-L, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Souchon R, Wenz F, Sauer R. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2013;189(10):825–33. doi:10.1007/s00066-013-0437-8 Cited in: PubMed; PMID 24002382.
 58. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H, Lax S, Herz W, Dubsy P, Bartsch R, Kronenwett R, Gnant M. The genomic expression test

- EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer*. 2015;112(8):1405–10. doi:10.1038/bjc.2015.98 Cited in: PubMed; PMID 25867274.
59. Croshaw R, Kim Y, Lappinen E, Julian T, Trombetta M. Avoiding mastectomy: accelerated partial breast irradiation for breast cancer patients with pacemakers or defibrillators. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(12):3500–5. doi:10.1245/s10434-011-1784-2 Cited in: PubMed; PMID 21607774.
 60. Kirby AM, Evans PM, Nerurkar AY, Desai SS, Krupa J, Devalia H, Della Rovere GQ, Harris EJ, Kyriakidou J, Yarnold JR. How does knowledge of three-dimensional excision margins following breast conservation surgery impact upon clinical target volume definition for partial-breast radiotherapy? *Radiother Oncol*. 2010;94(3):292–9. doi:10.1016/j.radonc.2009.11.002 Cited in: PubMed; PMID 19963294.
 61. Lin A, Moran JM, Marsh RB, Balter JM, Fraass BA, McShan DL, Kessler ML, Pierce LJ. Evaluation of multiple breathing states using a multiple instance geometry approximation (MIGA) in inverse-planned optimization for locoregional breast treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):610–6. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.06.1488 Cited in: PubMed; PMID 18793965.
 62. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., editor. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Kurzversion_2012-07-03 AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL; 2012. 104 p. (vol. 2012).
 63. Giordano F, Wenz F, Giordano FA, Bohrer M, editors. *Strahlentherapie kompakt: Mit Zugang zur Medizinwelt*. 3rd ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; Elsevier; 2019. 420 p. ger.
 64. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM, McNair HA, Carr K, Evans PM, Griffin C, Locke I, Haviland JS, Yarnold JR, Kirby AM. The UK HeartSpare Study (Stage IB): randomised comparison of a voluntary breath-hold technique and prone radiotherapy after breast conserving surgery. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):66–72. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.018 Cited in: PubMed; PMID 25739317.

65. Willich. 201806_LL_IMRT_final [Internet]. 2018. Available from:
<https://www.degro.org/degro/veroeffentlichungen/leitlinien-2/>
66. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, Peckitt C, Reise S, Ross G, Sharp G, Symonds-Tayler R, Tait D, Yarnold J. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007;82(3):254–64. doi:10.1016/j.radonc.2006.12.008 Cited in: PubMed; PMID 17224195.
67. McCormick B, Hunt M. Intensity-modulated radiation therapy for breast: is it for everyone? *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(1):51–4. doi:10.1016/j.semradonc.2010.08.009 Cited in: PubMed; PMID 21134654.
68. Staffurth J. A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(8):643–57. doi:10.1016/j.clon.2010.06.013 Cited in: PubMed; PMID 20673708.
69. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V.(DKG)und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Mammakarzinom für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.0 – Dezember 2017 AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2017;2017.
70. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Krämling C, Matuschek C. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update. *Radiat Oncol*. 2015;10:258. doi:10.1186/s13014-015-0568-4 Cited in: PubMed; PMID 26691175.
71. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman J-AW, Chen BE, Levine MN. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):307–16. doi:10.1056/NEJMoa1415340 Cited in: PubMed; PMID 26200977.
72. Yates L, Kirby A, Crichton S, Gillett C, Cane P, Fentiman I, Sawyer E. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three

- positive axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):2093–103. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.066 Cited in: PubMed; PMID 21530101.
73. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, Winter K de, Marnitz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, van den Bogaert W. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):317–27. doi:10.1056/NEJMoa1415369 Cited in: PubMed; PMID 26200978.
 74. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot J-C, Struikmans H, van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois J-B, Remouchamps V, Mirimanoff R-O, Collette S, Collette L. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47–56. doi:10.1016/S1470-2045(14)71156-8 Cited in: PubMed; PMID 25500422.
 75. van Parijs H, Reynders T, Heuninckx K, Verellen D, Storme G, Ridder M de. Breast conserving treatment for breast cancer: dosimetric comparison of sequential versus simultaneous integrated photon boost. *Biomed Res Int*. 2014;2014827475. doi:10.1155/2014/827475 Cited in: PubMed; PMID 25162031.
 76. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Rödel C, Souchon R, Wenz F, Sauer R. Is the simultaneously integrated boost (SIB) technique for early breast cancer ready to be adopted for routine adjuvant radiotherapy? Statement of the German and the Austrian Societies of Radiooncology (DEGRO/ÖGRO). *Strahlenther Onkol*. 2013;189(3):193–6. doi:10.1007/s00066-012-0300-3 Cited in: PubMed; PMID 23358687.
 77. Wilfried Budach, Rainer Fietkau, Mechthild Krause, Ursula Nestle CP, Normann Willich. 2. Stellungnahme DEGRO/ARO/BVDST zur Strahlentherapie während der COVID-19 Pandemie, 25.3.2020 [Internet]. 2020 [updated 2021 Sep 12; cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.degro.org/2-stellungnahme->

degro-aro-bvdst-zur-strahlentherapie-waehrend-der-covid-19-pandemie-25-3-2020/

78. Ebner F, Gregorio N de, Rempen A, Mohr P, Gregorio A de, Wöckel A, Janni W, Witucki G. To clip or not to clip the breast tumor bed? A retrospective look at the geographic miss index and normal tissue index of 110 patients with breast cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017;18(2):67–71. doi:10.4274/jtgga.2016.0222 Cited in: PubMed; PMID 28400348.
79. Ippolito E, Trodella L, Silipigni S, D'Angelillo RM, Di Donato A, Fiore M, Grasso A, Angelini E, Ramella S, Altomare V. Estimating the value of surgical clips for target volume delineation in external beam partial breast radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26(11):677–83. doi:10.1016/j.clon.2014.08.003 Cited in: PubMed; PMID 25175041.
80. Kirby AN, Jena R, Harris EJ, Evans PM, Crowley C, Gregory DL, Coles CE. Tumour bed delineation for partial breast/breast boost radiotherapy: what is the optimal number of implanted markers? *Radiother Oncol.* 2013;106(2):231–5. doi:10.1016/j.radonc.2013.02.003 Cited in: PubMed; PMID 23490269.
81. Topolnjak R, Ruiter P de, Remeijer P, van Vliet-Vroegindeweij C, Rasch C, Sonke J-J. Image-guided radiotherapy for breast cancer patients: surgical clips as surrogate for breast excision cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3):e187-95. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.027 Cited in: PubMed; PMID 21345615.
82. Benda RK, Yasuda G, Sethi A, Gabram SG, Hinerman RW, Medenhall NP. Breast boost: are we missing the Target? A dosimetric comparison of tow boost techniques. *cancer [Internet].* 2003;2003(Volume 97, Issue 4):905–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.11142>
83. Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, Jena R, Wishart GC. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(6):578–82. doi:10.1016/j.ejso.2008.09.005 Cited in: PubMed; PMID 18938055.
84. Harms W, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Krug D, Piroth MD, Sautter-Bihl M-L, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional

- breast cancer recurrences. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(4):199–208. doi:10.1007/s00066-015-0939-7 Cited in: PubMed; PMID 26931319.
85. Kauer-Dorner D, Pötter R, Resch A, Handl-Zeller L, Kirchheiner K, Meyer-Schell K, Dörr W. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. *Radiother Oncol.* 2012;102(1):96–101. doi:10.1016/j.radonc.2011.07.020 Cited in: PubMed; PMID 21907439.
 86. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Gutierrez Miguelez C, Slampa P, Allgäuer M, Lössl K, Polat B, Kovács G, Fishedick A-R, Wendt TG, Fietkau R, Hindemith M, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlamann A, Pötter R, Gall C, Malzer M, Uter W, Polgár C. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10015):229–38. doi:10.1016/S0140-6736(15)00471-7 Cited in: PubMed; PMID 26494415.
 87. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sütterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg HMR, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Brew-Graves C, Potyka I, Corica T, Williams NR, Baum M. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603–13. doi:10.1016/S0140-6736(13)61950-9 Cited in: PubMed; PMID 24224997.
 88. Sautter-Bihl M-L, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Engenhart-Cabillic R, Fietkau R, Feyer P, Haase W, Harms W, Rödel C, Souchon R, Wenz F, Sauer R. Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: beware of one-stop shops? *Strahlenther Onkol.* 2010;186(12):651–7. doi:10.1007/s00066-010-8001-2 Cited in: PubMed; PMID 21127826.

89. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Miguelez CG, Slampa P, Allgäuer M, Lössl K, Polat B, Kovács G, Fishedick A-R, Fietkau R, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlamann A, Pötter R, Gall C, Uter W, Strnad V. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):259–68. doi:10.1016/S1470-2045(17)30011-6 Cited in: PubMed; PMID 28094198.
90. Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, Coles C, Goodman A, Bahl A, Churn M, Zotova R, Sydenham M, Griffin CL, Morden JP, Bliss JM. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):114–8. doi:10.1016/j.radonc.2016.02.027 Cited in: PubMed; PMID 27046390.
91. Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18(3):229–35. doi:10.1016/j.clon.2005.11.004 Cited in: PubMed; PMID 16605054.
92. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, Dodwell D, Ewertz M, Gray R, Jagsi R, Pierce L, Pritchard KI, Swain S, Wang Z, Wang Y, Whelan T, Peto R, McGale P. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):1641–9. doi:10.1200/JCO.2016.72.0722 Cited in: PubMed; PMID 28319436.
93. Hansen CJ, Winton E de, Guglani S, Vamvakas E, Willis D, Chua BH. Target localisation for tumour bed radiotherapy in early breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012;56(4):452–7. doi:10.1111/j.1754-9485.2012.02380.x Cited in: PubMed; PMID 22883655.
94. Hunter MA, McFall TA, Hehr KA. Breast-conserving surgery for primary breast cancer: necessity for surgical clips to define the tumor bed for radiation planning. *Radiology.* 1996;200(1):281–2. doi:10.1148/radiology.200.1.8657928 Cited in: PubMed; PMID 8657928.

95. de Freitas TB, Lopes de Barros Lima KM, de Andrade Carvalho H. What a difference a clip makes! Analysis of boost volume definition in radiation therapy for conservative breast surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Sep;(44(9)):1312–7.
96. McDonald MW, Godette KD, Whitaker DJ, Davis LW, Johnstone PAS. Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(2):523–30. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.05.042 Cited in: PubMed; PMID 19775834.
97. McDonald MW, Godette KD, Butker EK, Davis LW, Johnstone PAS. Long-term outcomes of IMRT for breast cancer: a single-institution cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(4):1031–40. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.053 Cited in: PubMed; PMID 18440727.
98. Pignol J-P, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, Vu TTT, Truong P, Ackerman I, Paszat L. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2085–92. doi:10.1200/JCO.2007.15.2488 Cited in: PubMed; PMID 18285602.
99. Lee B, Lee S, Sung J, Yoon M. Radiotherapy-induced secondary cancer risk for breast cancer: 3D conformal therapy versus IMRT versus VMAT. *J Radiol Prot*. 2014;34(2):325–31. doi:10.1088/0952-4746/34/2/325 Cited in: PubMed; PMID 24705154.
100. Ashby O, Bridge P. Late effects arising from volumetric modulated arc therapy to the breast: A systematic review. *Radiography (Lond)*. 2021;27(2):650–3. doi:10.1016/j.radi.2020.08.003 Cited in: PubMed; PMID 32819824.
101. Abo-Madyan Y, Aziz MH, Aly, Moamen M O M, Schneider F, Sperk E, Clausen S, Giordano FA, Herskind C, Steil V, Wenz F, Glatting G. Second cancer risk after 3D-CRT, IMRT and VMAT for breast cancer. *Radiother Oncol*. 2014;110(3):471–6. doi:10.1016/j.radonc.2013.12.002 Cited in: PubMed; PMID 24444525.
102. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol*. 2011;84(1007):967–96. doi:10.1259/bjr/22373346 Cited in: PubMed; PMID 22011829.

103. Jöst V, Kretschmer M, Sabatino M, Würschmidt F, Dahle J, Ueberle F, Lorenzen J. Heart dose reduction in breast cancer treatment with simultaneous integrated boost: Comparison of treatment planning and dosimetry for a novel hybrid technique and 3D-CRT. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(9):734–41. doi:10.1007/s00066-015-0874-7 Cited in: PubMed; PMID 26206476.
104. Aly, Moamen M O M, Glatting G, Jahnke L, Wenz F, Abo-Madyan Y. Comparison of breast simultaneous integrated boost (SIB) radiotherapy techniques. *Radiat Oncol.* 2015;10:139. doi:10.1186/s13014-015-0452-2 Cited in: PubMed; PMID 26156086.
105. Zhang Q, Liu J, Ao N, Yu H, Peng Y, Ou L, Zhang S. Secondary cancer risk after radiation therapy for breast cancer with different radiotherapy techniques. *Sci Rep.* 2020;10(1):1220. doi:10.1038/s41598-020-58134-z Cited in: PubMed; PMID 31988348.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Matthias Hipp, der mir als Mentor die Möglichkeit zu dieser Dissertation eröffnet hat, für Fragen immer ein offenes Ohr hatte und mich seiner Expertise unterstützt hat. Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl, der mich als externe Doktorandin annahm und mir in dieser Zeit immer unterstützend zur Seite stand.

Herzlichen Dank auch an das Team der Strahlentherapie Amberg, insbesondere an Fr. Dr. Anja Tobermann und an das Team der Medizinphysikexperten, die mir bei der Einarbeitung in die Planungssoftware halfen.

Vielen Dank meinen Eltern und meinem Mann.

Lebenslauf

Name	Hannah Maria Badura
24.05.1988	Geboren in Schweinfurt
09/1994 – 08/1996	Grundschule in Frickenhausen
09/1996 – 09/1998	Grundschule in Eibelstadt
09/1998 – 06/2007	Siebold Gymnasium in Würzburg, Abschluss mit allgemeiner Hochschulreife
04/2008 – 12/2014	Studium der Humanmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Abschluss mit Staatsexamen
05/2015 – 09/2016	Assistenzärztin in der Strahlentherapie an der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen
11/2016 – 01/2019	Assistenzärztin in der Inneren Medizin am Klinikum St. Marien Amberg
Seit 02/2019	Assistenzärztin in der Strahlentherapie in der Praxis für Strahlentherapie am Gesundheitszentrum St. Marien Amberg